

Aus der Klinik für Allgemein-, Viszeral- und Transplantationschirurgie  
der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

## DISSERTATION

# **Untersuchung von nierentransplantierten Patienten unter Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität und der Dynamik der HLA-Antikörperbildung**

Zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät Charité  
der Humboldt-Universität zu Berlin

von  
Wolf-Adam Seeger  
aus Berlin

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Köttgen

2. Priv.Do. Thiede

3. Prof. Huber

Datum der Promotion: 10.02.2005

## **Abstrakt**

In dieser Arbeit wurde die Überlebenszeit von Nierentransplantaten untersucht und deren Abhängigkeit von zwei Faktoren: der HLA-Kompatibilität und der Antikörperdynamik. Hierzu konnten Daten von 327 Patienten gesammelt werden, die zwischen 1991 und 1996 eine postmortale Spenderniere erhielten.

Eine konventionelle Gewebetypisierung erfolgte mittels serologischer und molekularbiologischer Untersuchungen. Eine neue Matchingmethode wurde durchgeführt auf Ebene von Aminosäuren. Ein Antikörperscreening erfolgte vor und nach Transplantation mittels Lymphozytotoxtest und ELISA. Zur statistischen Bewertung benutzten wir die Kaplan-Meier-Methode zur Berechnung der Überlebenszeit und eine Cox Regression zur Berechnung des relativen Risikos.

Bezüglich der Gewebeübereinstimmung konnten wir beim konventionellen Matching eine Tendenz feststellen, daß Patienten mit einer guten Übereinstimmung eine längere Transplantatüberlebenszeit zeigten, als Patienten mit einer schlechten Übereinstimmung. Beim Matching auf Aminosäureebene konnten keine Unterschiede in der Transplantatfunktion nachgewiesen werden. Bei Betrachtung des Antikörperverhaltens der Empfänger konnten wir signifikante Unterschiede nachweisen dahingehend, daß Nierentransplantierte mit einer Antikörperbildung eine schlechtere Transplantatüberlebenszeit besaßen als Patienten ohne Antikörperrnachweis. Außerdem konnte gezeigt werden, daß Patienten mit vielen Transfusionen vor Transplantation eine signifikant kürzere Transplantatüberlebenszeit zeigten, als Patienten mit wenigen Transfusionen.

Anhand unserer Ergebnisse empfehlen wir ein konventionelles Matching als Grundlage der Nierentransplantation. Ein Matching auf Ebene von Aminosäuren könnte zukünftig das konventionelle Match ergänzen oder ablösen. Außerdem empfehlen wir ein generelles Antikörperscreening der Empfänger vor und nach Transplantation, da Aussagen möglich werden zum Verlauf nach Transplantation und die immunsuppressive Therapie angepaßt werden kann.

## Schlagwörter

Nierentransplantation

HLA-Matching

Antikörperdynamik

Transfusionen

## **Abstract**

In this study we examined the survival of kidney transplants and the influence of two factors: the hla-compatibility and the dynamics of antibodies. For this we collected full data of 327 Patients, who were transplanted with a postmortal kidney transplant between the years 1991-1996. A conventional tissue typing was done with serological and molecular biological tests. A new matching method was done at the level of amino acids. A screening for antibodies was done before and after transplantation using lymphocytotoxtest and ELISA. For statistical valuation we used the Kaplan-Meier-method for the calculation of the transplant survival time and a cox regression for the calculation of the relative risk.

Regarding the tissue similarities at the conventional match we saw the trend of a longer transplant survival time for patients with a good match compared to patients with more mismatches. At matching at amino acid-level we couldn't show any differences in the transplant survival time. By observing the dynamics of antibodies of the receiver we could show a significant difference: kidney transplant receivers developing antibodies show a shorter transplant survival time than patients, who didn't develop antibodies. Additionally we could show that patients with many transfusions before transplantation have a significantly worse transplant function than patients with less transfusions.

Resulting from our examinations we recommend a conventional matching as a basic for kidney transplantation. In future a matching at amino acid-level could supplement or replace the conventional match. Additionally we recommend a screening of the transplant receivers for antibodies before and after transplantation. A prediction for the posttransplant course and an individual adjustment of the immunosuppressive therapy will be possible.

## **Keywords**

kidney transplantation

hla matching

antibody dynamics

transfusions

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen .....	7
1 Einleitung und Zielstellung.....	8
2 Patienten und Methoden .....	12
2.1 Datenmaterial .....	12
2.2 Patienten .....	13
2.3 Methoden .....	15
2.3.1 HLA-Antikörperscreening .....	15
2.3.2 Kreuztest .....	17
2.4 Immunsuppressive Therapie .....	18
2.5 Statistik und Dokumentation.....	19
3 Ergebnisse .....	20
3.1 Ergebnisse unter Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität .....	20
3.1.1 MM-broad.....	20
3.1.2 MM-split .....	22
3.1.3 MM-creg.....	25
3.1.4 Vergleich der Mismatch-Typen.....	29
3.1.5 MM-ast.....	31
3.1.6 MM-iastr .....	33
3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Sensibilisierung.....	36
3.2.1 Sensibilisierung durch Transplantationen .....	36
3.2.2 Sensibilisierung durch Transfusionen .....	37
3.3 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Antikörperdynamik .....	40
3.4 Ergebnisse unter Berücksichtigung von klinischen Parametern nach Transplantation .....	42
3.5 Patientenbeispiele zum individuellen Antikörperverhalten.....	44
4 Diskussion .....	48
5 Zusammenfassung .....	55
6 Literaturverzeichnis .....	57
Danksagung .....	78

## Abkürzungen

AK	Antikörper
ATG	Antithymozytenglobulin
CREG	Cross-Reacting Group
DRA	Donorr-reaktive Antikörper
ELISA	Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay
HLA	Human Lymphocyte Antigen System
Ig	Immunglobulin
KG	Körpergewicht
LCT	Lymphozytotoxtest
MM	Missmatch
MM-broad	Missmatch bei Kalkulation auf Basis breiter HLA-Spezifität
MM-split	Missmatch bei Kalkulation auf Basis enger HLA-Spezifität/ Split
MM-creg	Missmatch bei Kalkulation auf Basis erweiterter HLA-Spezifität/ Kreuzreaktivität
MM-ast	Missmatch bei Kalkulation auf Basis von Aminosäure-Triplets
MM-iaast	Missmatch bei Kalkulation auf Basis immunogener Aminosäure-Triplets
NF	Nichtfunktion
Pat.	Patient
PRA	Panel-reaktive Antikörper
TF	Transfusion
TÜZ	Transplantatüberlebenszeit
TX	Transplantation

# 1 Einleitung und Zielstellung

Die Nierentransplantation ist neben der Dialysetherapie eine wichtige und erfolgreiche Therapieform für Patienten (Pat.) mit terminaler Niereninsuffizienz (1, 2). 82% der Transplantierten geben einen subjektiv als gut empfundenen allgemeinen Gesundheitszustand an (3) mit verbesserten physischen und psychischen Lebensparametern (4). Die 10-Jahres-Überlebensrate von Nierentransplantierten ist etwa vergleichbar mit der von dialysepflichtigen Patienten. Über diesen Zeitraum hinaus ist allerdings die Lebenserwartung nach Nierentransplantation signifikant höher (5). In den letzten Jahrzehnten konnte die Nachsorge verbessert werden, so daß weniger Patienten ihr Transplantat verloren. Wenn Patienten verstarben, dann in zunehmendem Maße mit funktionierendem Transplantat (6) an Folgeerkrankungen (7). Als Todesursachen nach Transplantation (TX) beobachtet man am häufigsten Infektionen (8), Malignome (9, 10) und kardiovaskuläre Erkrankungen (11, 12), insbesondere bei Diabetikern (13). Ein Transplantatverlust wird meist durch chronische Abstoßungsreaktionen hervorgerufen (14).

Die Ergebnisse der vergangenen 30 Jahre zeigen, daß der Erfolg der Transplantation von verschiedenen Faktoren abhängig ist. Als wichtige Kriterien gelten die Qualität des Spenderorgans, die immunsuppressive Therapie, die immunologische Reaktivität des Empfängers sowie die Histokompatibilität.

Eine routinemäßige Transplantation von Organen wurde erst nach Entdeckung von immunsuppressiv wirkenden Substanzen möglich (15). Insbesondere seit Einführung des Ciclosporin A im Jahre 1982 verbesserte sich die Organüberlebenszeit wesentlich im Vergleich zu den bis dahin angewandten konventionellen Immunsuppressiva Azathioprin und Prednisolon. Heutzutage kann mit weiteren modernen Pharmaka, wie z.B. Tacrolimus, Sirolimus und Mycophenolatmofetil eine weitere Funktionsverlängerung erreicht werden (16).

Das Alter des Organspenders ist ein wichtiger Prognosefaktor für die Transplantatfunktion. Organe von alten Spendern zeigen eine kürzere Überlebenszeit bzw. einen höheren Anteil an primären Nichtfunktionen, als Organe von jungen Spendern (17). Widersprüchliche Aussagen herrschen in Bezug auf das Empfängeralter. Teilweise konnte kein wesentlicher Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit beobachtet werden (18). Andere Arbeiten konnten einen leichten Vorteil bei jüngeren Empfängern nachweisen (19, 20). In den letzten Jahren



erhielten zunehmend auch ältere Patienten eine Transplantation. Diese zeigen im Vergleich zu jüngeren Empfängern eine schlechtere Überlebenszeit (21, 22). Mit besonderer Betreuung können jedoch auch ältere Empfänger ähnlich gute Resultate erzielen (23). Eine Ausnahme bilden Transplantationen bei Kindern. Hierbei sind die Funktion und die Transplantatüberlebenszeit generell schlechter als bei Erwachsenen (24).

Betrachtet man einen möglichen Einfluß einer Geschlechterkombination von Spender und Empfänger auf die Transplantatfunktionsrate, konnte kein wesentlicher Unterschied nachgewiesen werden (25).

Ein weiterer das Transplantatüberleben beeinflussender Faktor stellt die Länge der kalten Ischämiezeit dar. Organe mit einer verlängerten kalten Ischämiezeit zeigen eine kürzere Überlebenszeit als Organe mit einer kurzen Ischämiezeit (26). Auch eine verzögerte Funktionsaufnahme (27), akute Abstoßungsreaktionen (28) und eine primäre Nichtfunktion (NF) (29) können vermehrt beobachtet werden. Andere Autoren konnten keinen wesentlichen Einfluß der Ischämiezeit auf die Transplantatfunktion feststellen (30).

Der Einfluß immunisierender Faktoren auf die Transplantation wird zum Teil widersprüchlich in der Literatur diskutiert (31). So kann man einen Unterschied in der Transplantatfunktion bei der Anzahl der Transplantationen beobachten. Organe eines ersttransplantierten Patienten zeigen teilweise eine längere Überlebenszeit als Organe bei Retransplantation (32). Auch ein Einfluß von Transfusionen (TF) auf die Transplantatfunktion wird unterschiedlich bewertet. So konnte in einigen Arbeiten eine längere Transplantatüberlebenszeit für Patienten mit donorspezifischen Transfusionen vor Transplantation nachgewiesen werden (33). In anderen Arbeiten zeigte sich nur eine positive Tendenz bzw. keine Abhängigkeit (34).

Allgemein besteht ein Zusammenhang zwischen früheren Transplantationen, Schwangerschaften (35), Transfusionen vor Transplantation und der Entwicklung von Antikörpern (AK) bei Empfängern (36). Antikörper gegen Human Lymphocyte Antigene (HLA) können durch diese immunisierenden Ereignisse in der Anamnese schon vor einer Transplantation vorhanden sein oder erst danach gebildet werden. In mehreren Arbeiten konnte nachgewiesen werden, daß eine Antikörperbildung mit einer verkürzten Transplantatüberlebenszeit (TÜZ) einhergeht (37). Grund dafür sind eine erhöhte

Frequenz von akuten und chronischen Abstoßungsreaktionen (38) sowie eine erhöhte Rate an primären Nichtfunktionen (39).

Beim Auswahlverfahren zur Bestimmung des bestmöglichen Empfängers für ein Spenderorgan werden die Blutgruppen und der HLA-Typ wesentlich berücksichtigt. Zur Bedeutung der HLA-Kompatibilität gibt es immer wieder Diskussionen. Dabei wird von einigen Autoren die Bedeutung einer guten Übereinstimmung in den HLA-Merkmalen negiert. So verzichteten manche Länder, wie z.B. die Schweiz aufgrund der geringen Anzahl an Spendern generell auf ein HLA-Matching (40). Trotzdem zeigen die Transplantierten im Vergleich zu HLA-gematchten Patienten eine ähnlich gute Transplantatfunktion, was mit einer guten Betreuung nach Transplantation erklärt wird. Dieser sogenannte center effect wird teilweise beschrieben (41), teilweise widerlegt (42). Ein weiterer Gesichtspunkt ist (vor allem in den USA) die anscheinend unterschiedliche Immunreaktion bei Patienten verschiedener Rassenzugehörigkeit. So konnte belegt werden, daß Negroide eine verminderte Immuntoleranz aufweisen (43) und im Vergleich zu Kaukasiern eine kürzere Transplantatüberlebenszeit zeigen (44). Das HLA-Match scheint hier keinen Einfluß auf das Ergebnis zu haben.

Andere Autoren (45) weisen nach, daß ein gutes HLA-Match einen wesentlichen Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit hat. Diese Auswertungen vergleichen die Transplantatüberlebenszeit in Abhängigkeit vom HLA-Match und in Abhängigkeit vom HLA-Antikörper-Status vor Transplantation und zeigen, daß HLA-Antikörper-positive Patienten von einem guten HLA-Match profitieren. Um eine möglichst hohe Patientenzahl mit einem guten Match zu ermöglichen, schlossen sich 1967 fünf Länder zum sogenannten Eurotransplantverbund zusammen. Ihm gehören heute sechs Länder an. Anhand einer zentral geführten Warteliste aller potentiellen Empfänger wurden die Spendernieren nach Kriterien der bestmöglichen HLA-Antigen-Übereinstimmung verteilt.

Als Nachteil der Zuordnung der Spenderorgane auf Grundlage eines guten HLA-Matches wurde immer wieder die lange Wartezeit von Patienten mit seltenem Gewebetyp kritisiert. Seit 1996 erfolgt deshalb die Verteilung auf Grundlage eines zu 100% patientenorientierten Punktesystems, dem überarbeiteten Eurotransplant Kidney Allocation System (46). Erste Priorität besitzen weiterhin Patienten mit 0 Missmatchen (MM) im HLA-A,B,DR-System. Danach folgen High Urgency-Patienten. Dritte Priorität

weisen alle restlichen Patienten auf. Bei diesen erfolgt eine Auswahl unter Berücksichtigung weiterer Parameter: Anzahl der Mismatche, Wartezeit, Entfernung Spender-Empfänger-Zentrum, Import-Export-Balance des Heimatlandes sowie die Chance eines guten Matches (47) unter Einbeziehung des Antikörper-Status, der AB0-Blutgruppe und der HLA-Antigen-Frequenz des Patienten. Dieses Verteilungssystem arbeitet gut und erfüllt die gesetzten Erwartungen (48).

Als Ergänzung zur Transplantation von Nieren von postmortalen Spendern etabliert sich seit einigen Jahren zunehmend die Verpflanzung von Nieren von Lebendspendern (49). Dabei kann unterschieden werden zwischen Verwandtenspende (z.B. Eltern für Kind, Geschwister untereinander) und Nicht-Verwandtenspende (z.B. Ehepartner). Der Vorteil der Transplantation von Lebendnieren liegt einerseits in einer HLA-Übereinstimmung bei Verwandtenspenden, 50% der Merkmale eines Elternteils wird auf ein Kind vollkommen identisch übertragen. Andererseits ist auch eine Transplantation von Nicht-Verwandtennieren ohne HLA-Übereinstimmung möglich (50), wobei immer noch eine längere Organfunktion im Vergleich zu Transplantaten von postmortalen Spendern nachweisbar ist (51). Als Grund für die bessere Verträglichkeit wird die Selektion und die Vermeidung von Schädigungen der Nieren angenommen (52).

Die scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse zur Bedeutung der Histokompatibilität sind möglicherweise begründet durch Unterschiede in der Diagnostik und Betrachtungsweise von Kriterien der Histokompatibilität.

In der vorliegenden Arbeit soll der Einfluß von immunologischen Faktoren auf das Transplantatüberleben untersucht werden auf der Basis neuer diagnostischer Methoden und neuer Verfahren zur Kalkulation der Histokompatibilität. Wie groß ist der Einfluß des HLA-Antikörperverhaltens auf die Überlebenszeit des Transplantates? Inwieweit kann der Antikörperstatus eines Patienten mit einbezogen werden ins Auswahlverfahren für eine Transplantation?

Die unterschiedlichen Auffassungen zur Bedeutung der Matchgrundlage, des HLA-Matchgrades und des HLA-Antikörperstatus für eine Nierentransplantation waren Anregung und Anlaß, die HLA-serologischen Daten und die klinischen Ergebnisse von Nierentransplantatempfängern retrospektiv auszuwerten. Ziel dieser Auswertung ist es, Kriterien zu finden zur Charakterisierung immunologischer Risikopatienten und Empfehlungen zur Spender-Empfänger-Auswahl zu geben.

## **2 Patienten und Methoden**

### **2.1 Datenmaterial**

Die Daten stammen aus den Patientenakten des Transplantationszentrums und des HLA-Labors des Krankenhauses im Friedrichshain Berlin, jetzt Charité Campus Virchow-Klinikum und aus dem Transplantations-Informations-System der Deutschen Stiftung Organtransplantation. Von jedem Patienten waren folgende Informationen verfügbar: Datum der Transplantation, HLA-Typisierung des Spenders und Empfängers, HLA-Antikörperverhalten, Angaben zu Graviditäten, Transfusionen, zur Transplantatfunktion und Transplantatüberlebenszeit.

Die Empfänger-Typisierungen wurden im HLA-Labor für HLA-A,B,C serologisch und für die Loci HLA-DR,DQ molekulargenetisch durchgeführt. Die Spender-Typisierung erfolgte hier bzw. in Laboratorien des Eurotransplant-Verbundes. Die Kreuzteste wurden im HLA-Labor im Krankenhaus im Friedrichshain durchgeführt. Die Antikörperbefunde stammen aus regelmäßigen Screening-Untersuchungen der auf der Warteliste stehenden Patienten und aus Verlaufskontrollen nach Nierentransplantation. Zur langfristigen Beurteilung der Transplantatfunktion wurden Serum-Kreatininwerte aus der Spätphase nach Transplantation herangezogen.

Zum HLA-Matching auf Ebene von Aminosäure-Triplets diente das Computerprogramm HLAMatchmaker Version SER1.2 von Rene J. Duquesnoy PhD, Pittsburgh, USA (53, 54, 55).

## 2.2 Patienten

In den Jahren 1991-1996 erhielten im Nierentransplantationszentrum im Krankenhaus im Friedrichshain insgesamt 519 Patienten allogene Nierentransplantate von postmortalen Spendern. Von 327 Transplantierten lagen vollständige Angaben zum HLA-Antikörperverhalten vor, von 295 vollständige Angaben zu Transfusionen.

Befunde über HLA-Antikörper wurden von jedem Patienten vor und nach der Nierentransplantation erhoben. Entsprechend den HLA-Antikörperbefunden AK positiv oder AK negativ vor und nach Transplantation resultierten fünf verschiedene Patientengruppen:

- AK-Gruppe 1 : AK vor TX neg. / AK nach TX neg.
- AK-Gruppe 2 : AK vor TX pos. / AK nach TX neg.
- AK-Gruppe 3 : AK vor TX neg. / AK nach TX pos.
- AK-Gruppe 4 : AK vor TX pos. / AK nach TX pos.
- AK-Gruppe 5 : DRA pos.

Bei den Antikörper-positiven Patienten der Gruppen 3 und 4 handelt es sich meistens um HLA-Antikörper, die im Routine-Lymphozytotoxtest (LCT) nachgewiesen wurden und nicht gegen das Transplantat gerichtet waren. Einige Patienten entwickelten spezifische, gegen Spenderantigene gerichtete HLA-Antikörper, sogenannte donorreaktive Antikörper (DRA). Diese waren nachweisbar im Lymphozytotoxtest gegen ein Panel typisierter Blutspender sowie in postoperativ durchgeführten Crossmatchen mit den Spenderzellen. Patienten mit spezifischen donorreaktiven Antikörpern bildeten die Antikörpergruppe 5.

Beim statistischen Vergleich der Patientenverteilung (Tabelle 1) konnte für einige Merkmale eine Gleichverteilung in den einzelnen Antikörpergruppen nachgewiesen werden. Dazu gehören das Alter bei Transplantation und die Grundkrankheit.

Andere Merkmale häuften sich in bestimmten Gruppen. In der AK-Gruppe 1 sind viele Patienten mit wenig Transfusionen, kurzer Dialysedauer vor Transplantation und Patienten mit Ersttransplantation. Patienten mit vielen Transfusionen, langer Dialysedauer vor Transplantation und mit Mehrfachtransplantationen sind vermehrt in den AK-Gruppen 4 und 5 anzutreffen.

Tabelle 1: Übersicht und statistischer Vergleich der Patientendaten

		Pat. n=327	AK-Gr.1 n=202	AK-Gr.2 n=29	AK-Gr.3 n=29	AK-Gr.4 n=48	AK-Gr.5 n=19	Statistik
<b>Alter bei TX</b>								
<30 Jahre	(n)	44	21	5	5	8	5	nicht signifikant <sup>1</sup>
30-60 Jahre	(n)	256	157	24	22	40	13	
>60 Jahre	(n)	27	24	0	2	0	1	
<b>Geschlecht</b>								
weiblich	(n)	140	80	14	9	<b>30</b>	7	signifikant <sup>1</sup>
männlich	(n)	187	122	15	20	<b>18</b>	12	
<b>Grundkrankheit</b>								
Pyelonephritis	(n)	65	42	4	6	9	4	nicht signifikant <sup>1</sup>
Glomerulonephr.	(n)	159	94	18	12	27	8	
vererbt	(n)	44	28	4	2	6	4	
autoimmun	(n)	10	5	1	3	1	0	
sonstiges	(n)	49	33	2	6	5	3	
<b>Dialysedauer vor TX</b>								
<1 Jahr	(n)	29	<b>23</b>	4	0	2	0	signifikant <sup>1</sup>
1-10 Jahre	(n)	269	172	<b>16</b>	<b>28</b>	37	16	
>10 Jahre	(n)	26	<b>6</b>	<b>8</b>	1	<b>8</b>	3	
<b>Transfusionen vor TX</b>								
0-10	(n)	219	<b>157</b>	19	16	<b>20</b>	<b>7</b>	signifikant <sup>1</sup>
>10	(n)	76	<b>20</b>	9	9	<b>27</b>	<b>11</b>	
<b>Transplantation</b>								
Erst-	(n)	273	<b>193</b>	<b>20</b>	25	<b>24</b>	<b>11</b>	signifikant <sup>1</sup>
Mehrfach-	(n)	54	<b>9</b>	<b>9</b>	4	<b>24</b>	<b>8</b>	
<b>Anzahl MM-broad</b>								
0	(n)	72	44	8	7	13	0	nicht signifikant <sup>2</sup>
1	(n)	42	24	3	5	7	3	
2	(n)	112	69	12	5	18	8	
3	(n)	83	53	4	12	9	5	
4	(n)	17	12	2	0	1	2	
5	(n)	1	0	0	0	0	1	

<sup>1</sup> statistische Auswertung mit Chi-Quadrat-Test,  $p < 0,05$

<sup>2</sup> statistische Auswertung mit Monte Carlo-Methode

## **2.3 Methoden**

### **2.3.1 HLA-Antikörperscreening**

Die HLA-Antikörperbestimmung erfolgte serologisch mit dem Lymphozytotoxtest für HLA-Antikörper Klasse I (HLA-A- und -B-Loci) und mittels ELISA für HLA-Antikörper Klasse I + II (einschließlich HLA-DR-Loci) (56).

#### **2.3.1.1 Lymphozytotoxtest**

Der Mikrolymphozytotoxtest ist die Standardtechnik zum Nachweis von HLA-Antikörpern (57). Alle Patienten auf der Warteliste wurden regelmäßig alle drei Monate auf HLA-Antikörper untersucht. Bei neu aufgenommenen prospektiven Transplantatempfängern (Rezipienten), bei Patienten, die Transfusionen erhielten, sowie bei Patienten nach Transplantatektomie erfolgte zusätzlich ein HLA-Antikörperrnachweis. Um das HLA-Antikörperverhalten nach der Nierentransplantation zu beurteilen, wurden im hier betrachteten Patientenkollektiv Tests durchgeführt zu festgelegten Terminen am 3., 7., 10. und 20. postoperativen Tag sowie zusätzlich bei klinischem Verdacht auf Rejektion und zur Entlassung. Immunsuppressive Therapien sind in der Auswertung des LCT zu beachten, da einige Medikamente durch ihre Zytotoxizität zu falsch positiven Reaktionen führen können (58).

Beim LCT wurden Patientenserum inkubiert mit Lymphozytenpanels von 30 bis 50 ausgewählten Blutspendern mit bekanntem HLA-Typ. Besitzt der Patient Antikörper zum bekannten Antigen auf dem Spenderlymphozyten, kommt es zur Bildung eines Antigen-Antikörper-Komplexes. An diesen Komplex kann Komplement anlagern und den Lymphozyten lysieren. Zerstörte Zellen können nach Zugabe von Farbstoff unter einem Fluoreszenzmikroskop von intakten Lymphozyten unterschieden werden. Der prozentuale Anteil lysierter Zellen wird bewertet nach einem Scoresystem. Dieses definiert die Reaktionsstärke des Serums. Der Anteil positiver Reaktionen an der Gesamtzahl der Lymphozytenpanels wurde als Panelreaktivität (Panel-reaktive Antikörper= PRA) bezeichnet und in Prozent angegeben. Seren mit einer PRA > 5% wurden als positiv bewertet und aufgrund ihres Reaktionsmusters mit allen Testlymphozyten hinsichtlich der HLA-Antikörperspezifität differenziert. Das Ergebnis der letzten Antikörperuntersuchung vor Transplantation wurde als aktuelle

Panelreaktivität in Prozent bezeichnet, das Serum eines Patienten mit der höchsten Panelreaktivität wurde als maximale Panelreaktivität mitgeführt.

Zur Unterscheidung der Immunglobuline (Ig) in IgG- und IgM-Antikörper erfolgte die Untersuchung parallel in zwei Ansätzen mit und ohne Dithiothreitol. Diese Substanz reduziert Disulfidbrücken und inaktiviert damit IgM-Antikörper. Entscheidend für Abstoßungsreaktionen sind HLA-IgG-Antikörper. IgM-Antikörper sind oft Auto-Antikörper und besitzen keine Relevanz für das Transplantat (59).

### **2.3.1.2 ELISA**

Neben dem LCT kann ein Enzyme linked immuno sorbent assay (ELISA) zum HLA-Antikörnernachweis durchgeführt werden. Die kommerziellen Tests sind als Festphasen-ELISA konzipiert:

In den Vertiefungen der Testplatten befindet sich ein Panel von HLA-Antigenen der Klasse I und II. Darauf wird Patientenserum geschichtet und zwei Stunden inkubiert. Befinden sich im zugegebenen Serum spezifische HLA-Antikörper, so binden sich diese an die korrespondierenden Antigene. Danach wird ein sekundärer Antikörper hinzugegeben. Er bindet am Antigen-Antikörper-Komplex und kann durch eine enzymvermittelte Farbstoffreaktion sichtbar gemacht werden. Der Farbumschlag wird im Photometer gemessen und über eine entsprechende Software ausgewertet.

Die Vorteile des ELISA im Vergleich zum LCT liegen in der deutlich höheren Sensitivität und Objektivität. Das ELISA-Verfahren ist nicht abhängig von der Komplement-Reaktion oder von lebenden Zellen. Lymphozytotoxische Pharmaka, wie z.B. Antithymozytenglobulin, verursachen keine falsch-positive Reaktion.

Im HLA-Labor wird als ELISA-gestützte Methode der PRA-STAT® der Firma SangStat eingesetzt. Auf der klassischen 96-well Zellkulturplatte können Seren von insgesamt zwei Patienten getestet werden. 44 Reaktionsvertiefungen sind beschichtet mit Antigenpräparationen. Alle Antigenpräparationen enthalten HLA-Klasse I- und II-Spezifitäten entsprechend einem Lymphozytenpanel im LCT. Vier wells werden für positive und negative Kontrollen verwendet.

Eine HLA-Antikörper-Diagnostik mittels ELISA erfolgte generell bei allen Patienten bei Aufnahme auf die Warteliste zur Nierentransplantation, weiterhin bei Patienten mit auffälligem LCT-Befund und bei Patienten nach Bluttransfusionen. Nach einer



Organtransplantation wurde ein ELISA durchgeführt zur Rejektionsdiagnostik vor allem bei Therapie mit lymphozytotoxischen Antikörperpräparaten.

### **2.3.2 Kreuztest**

Der Kreuztest wurde mit dem LCT durchgeführt. Aktuelles Serum des Empfängers wurde zu Lymphozyten aus Blut, Milz oder Lymphknoten des Spenders gegeben. Bei HLA-Antikörper-positiven Patienten wurde zusätzlich mit historischen Seren gekreuzt (Seren mit maximaler PRA und wenn vorhanden nach vorangegangener Transplantation). Die Voraussetzungen für eine Transplantation waren sowohl ein negatives Ergebnis mit aktuellem Serum als auch eine negative Reaktion mit historisch maximalem bzw. Ektomie-Serum. Postoperativ erfolgte ein Kreuztest mit aktuellem Serum am 3., 7., 10. und 20. Tag. Dabei konnten eventuell neu gebildete, gegen Spenderantigene gerichtete donorreaktive Antikörper nachgewiesen werden. Bei Rejektionstherapie mit bestimmten Immunsuppressiva, wie z.B. ATG oder Muronomab-CD3, kann der Kreuztest nach Transplantation nicht zum Monitoring eingesetzt werden. Diese Medikamente führen durch ihre Zytotoxizität zu falsch positiven Reaktionen.

## 2.4 Immunsuppressive Therapie

Zur Vermeidung von Abstoßungsreaktionen nach Organtransplantation wurden verschiedene immunsuppressiv wirkende Medikamente eingesetzt. (60, 61, 62) Im Zeitraum der Studie wurden vorwiegend verwendet: Methylprednisolon, Azathioprin, Ciclosporin A, polyklonale Antikörper wie Antihuman-T-Lymphozyten-Globulin (ATG), sowie monoklonale T-Lymphozyten-Antikörper, wie z.B. Muromonab-CD3 (OKT3). Diese Pharmaka greifen an verschiedenen Punkten im Immunsystem ein. Eine gezielt dosierte Kombination dieser Medikamente ist sinnvoll, weil dadurch einerseits sich das Wirkspektrum erhöht und andererseits sich die Nebenwirkungen verringern.

Die meisten Patienten, die in dieser Arbeit besprochen werden, erhielten eine klassische Basisimmunsuppression. Diese bestand aus Methylprednisolon (40mg/d), Azathioprin (1mg/kg KG/d) und Ciclosporin A (gewünschter Blutspiegel 100-150 ng/ml). Eine intensivierte Therapie war erforderlich bei hochsensibilisierten Patienten, Mehrfachtransplantatierten, alten Patienten und Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen. Hier kam primär eine Quadrupeltherapie zum Einsatz: Methylprednisolon, Azathioprin, Ciclosporin A und ATG (3mg/kg KG/d) (63). Die Immunsuppression muß insgesamt variabel bleiben und dem klinischen Verlauf angepaßt werden. Dabei gilt der Grundsatz: „so viel wie notwendig - so wenig wie nötig“.

Bei etwa 30 – 40% der Patienten kam es zu Abstoßungsreaktionen. Die meisten dieser Rejektionen konnten mit 500 mg Methylprednisolon an fünf aufeinanderfolgenden Tagen unterdrückt werden. Geling dies nicht, sollte vor einer weiteren Therapie die Abstoßungsreaktion durch eine Biopsie gesichert werden (64). Dann erfolgte primär eine 7tägige Gabe von ATG (3mg/kg KG/d), bei Therapieversagen eine 10tägige Behandlung mit Muromonab-CD3 (5 mg/d) (65).

## 2.5 Statistik und Dokumentation

Zur Abschätzung der Transplantatüberlebenszeit wurde die Methode von KAPLAN und MEIER verwendet, die statistische Signifikanz der Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen wurde mit dem Log-Rang-Test und dem Breslow-Test geprüft. Zum Ausschluß unterschiedlicher Transplantationsergebnisse zwischen Erst- und Mehrfachtransplantierten wurde die Transplantatüberlebenszeit über Schichten berechnet. Beim Vergleich von beobachteten Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test mit beobachteten und erwarteten Häufigkeiten und korrigiert standardisierten Residuen angewandt. Zur Berechnung des relativen Risikos bei der multivariablen Analyse kam die Cox-Regression mit Likelihood-Ratio-Test zum Einsatz.

Zur Nierenfunktionsbeurteilung wurden aus dem zentralen Datenregister des Transplantationsdispensars des Krankenhauses im Friedrichshain und des Rudolf Virchow Klinikums Kreatininwerte herangezogen, die 3, 6 und 12 Monate nach Transplantation und danach jährlich bestimmt wurden.

Als Funktionsverlust wurde der Zeitpunkt der Wiederaufnahme in die Dauerdialysebehandlung in Monaten nach Transplantation angegeben, ebenso galt als Funktionsverlust die Ektomie des Transplantats. Verstorbene Patienten mit funktionierendem Transplantat wurden in die Gruppe der Transplantatverluste eingeordnet.

Patienten galten als sensibilisiert, wenn bei ihnen lymphozytotoxische Antikörper mit einer Panelreaktivität  $> 5\%$  nachweisbar waren. Bei grenzwertigen Befunden erfolgte eine Kontrolluntersuchung mit dem sensitiveren ELISA.

Als donorreaktive Antikörper wurden gegen Spenderantigene gerichtete lymphozytotoxische Antikörper bezeichnet, die sich nach Transplantation inkompatibler Organe beim Empfänger nachweisen ließen.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Ergebnisse unter Berücksichtigung der HLA-Kompatibilität

##### 3.1.1 MM-broad

Der Grad der HLA-Antigenübereinstimmung zwischen Transplantat und Empfänger wird hier angegeben als Anzahl nicht übereinstimmender Antigene, als Mismatch. Die Definition eines Mismatches erfolgt auf Basis der breiten HLA-Antigenspezifität, die auch Hauptantigen genannt wird. Dies ist die übliche Praxis zur Bestimmung des Mismatches. Eurotransplant verwendet dieses Matchverfahren bei der Auswahl des geeignetsten Empfängers für eine Transplantatniere. In Anbetracht späterer Variationen erhält diese Einteilung die Bezeichnung MM-broad. Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen stellt Tabelle 2 dar.

Tabelle 2: Verteilung der Patienten in die AK-Gruppen unter Betrachtung der MM-broad-Anzahl

Anzahl MM-broad :	0	1	2	3	4	5	$\Sigma$
Pat. aus AK-Gruppe 1	44	24	69	53	12	0	202
Pat. aus AK-Gruppe 2	8	3	12	4	2	0	29
Pat. aus AK-Gruppe 3	7	5	5	12	0	0	29
Pat. aus AK-Gruppe 4	13	7	18	9	1	0	48
Pat. aus AK-Gruppe 5	0	3	8	5	2	1	19
$\Sigma$ (n) :	72	42	112	83	17	1	327
$\Sigma$ (in %) :	22,0	12,9	34,2	25,4	5,2	0,3	100

Der Quotient aus Mismatch pro Patient lag bei 1,8.

Abbildung 1 stellt die Transplantatüberlebenszeit in Abhängigkeit von der MM-broad-Gruppe bei 314 Nierentransplantationen über einen Zeitraum von 84 Monaten dar. 13 Patienten gehörten den MM-Gruppen 4 MM-broad und 5 MM-broad an und wurden wegen der geringen Zahl nicht in die statistische Auswertung einbezogen.

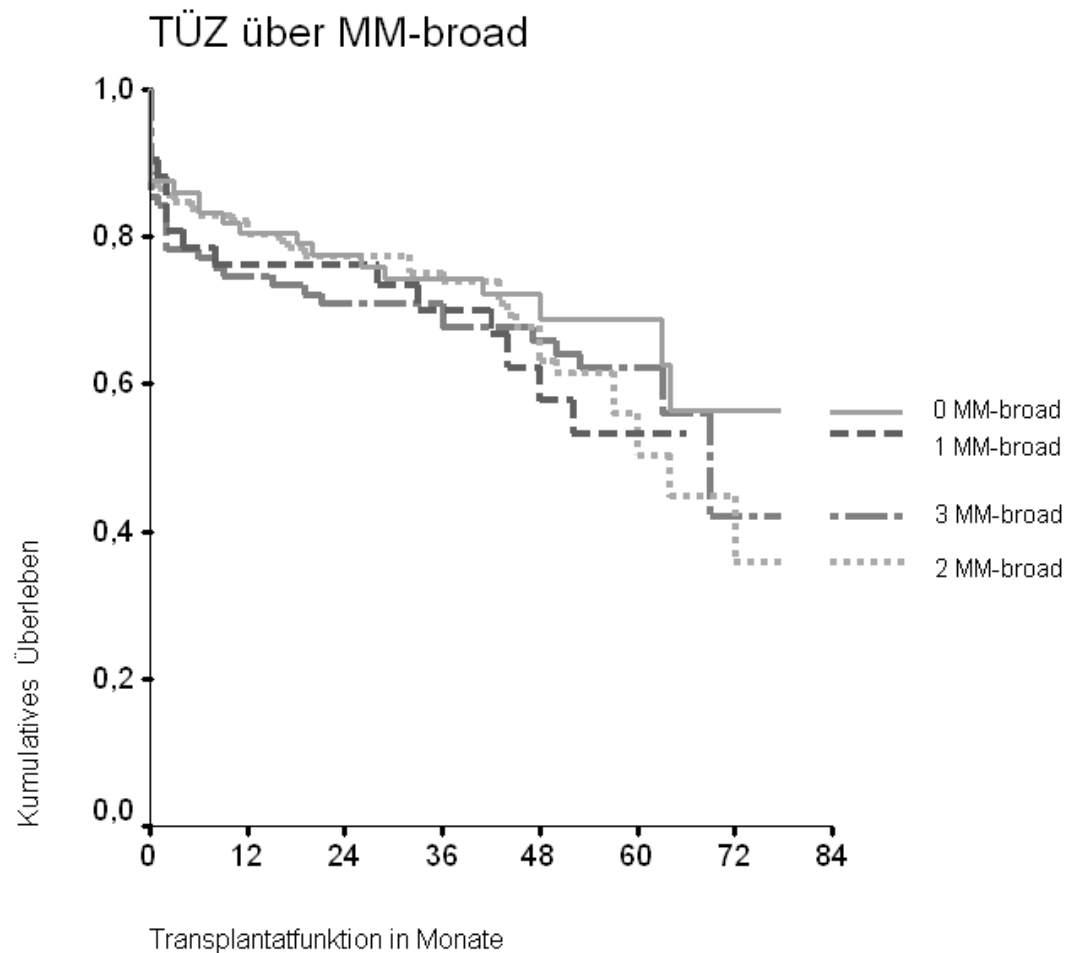


Abbildung 1:

Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Missmatchanzahl auf Ebene von broad-Antigenen

Die Überlebenszeit der transplantierten Nieren unterschied sich nicht signifikant in den einzelnen MM-broad-Gruppen.

Tabelle 3: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der MM-broad-Anzahl

	0 MM-broad	1 MM-broad	2 MM-broad	3 MM-broad
1-Jahres-TÜZ	80 %	76 %	80 %	75 %
2-Jahres-TÜZ	77 %	76 %	77 %	71 %
5-Jahres-TÜZ	69 %	53 %	62 %	62 %
NF (n)	9 / 72	4 / 42	12 / 112	12 / 83
NF (in %)	12,5 %	9,5 %	10,7 %	14,5 %

Die besten Langzeitergebnisse zeigten Patienten mit 0 MM-broad. Die höchste Rate an Nichtfunktionen hatten Patienten mit 3 MM-broad mit 14,5%. Generell waren keine großen Unterschiede in der Funktionszeit zwischen den einzelnen MM-broad-Gruppen zu beobachten.

### 3.1.2 MM-split

Die Mehrzahl der HLA-Antigene bestimmter HLA-Loci können bereits mit serologischen Typisierungsmethoden in mehrere Untergruppen unterteilt werden, sogenannte Splits. Antigen-Splits eines Hauptantigens sind sich von der molekularen Struktur sehr ähnlich, weisen jedoch auch relevante Strukturunterschiede in der antigenbindenden Region des HLA-Moleküls auf. Beim Vergleich des HLA-Typs zwischen Spender und Empfänger werden unterschiedliche Splits derselben Hauptgruppe als inkompatibel gewertet. Für ein gutes Match müssen die Antigene auch auf split-Ebene übereinstimmen. Man erhofft sich durch die im Vergleich zum broad-Matching erhöhte Histokompatibilität eine bessere Verträglichkeit des transplantierten Organs.

Diese Form des Matching wird vorwiegend für die Antigene der HLA-Klasse I angewandt. Die Splits sind in der Tabelle 4 aufgelistet:

Tabelle 4: Darstellung von broad-Antigenen mit den dazugehörigen split-Antigenen

	HLA-A				HLA-B										HLA-DR			
Broad	9	10	19	28	5	12	14	15	16	17	21	22	40	70	2	3	5	6
Split	23	25	29	68	51	44	64	62	38	57	49	54	60	71	15	17	11	13
	24	26	30	69	52	45	65	63	39	58	50	55	61	72	16	18	12	14
		34	31					75				56						
		66	32					76										
			33					77										
			74															

Die Einteilung erhält die Kurzbezeichnung MM-split.

Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Missmatch-Gruppen sah jetzt folgendermaßen aus:

Tabelle 5: Verteilung der Patienten in die AK-Gruppen unter Betrachtung der MM-split-Anzahl

Anzahl MM-split :	0	1	2	3	4	5	6	$\Sigma$
Pat. aus AK-Gruppe 1	27	31	45	53	35	11	0	202
Pat. aus AK-Gruppe 2	4	6	7	8	2	2	0	29
Pat. aus AK-Gruppe 3	4	4	6	7	7	0	1	29
Pat. aus AK-Gruppe 4	7	8	13	12	7	0	1	48
Pat. aus AK-Gruppe 5	0	2	5	6	5	1	0	19
$\Sigma$ (n) :	42	51	76	86	56	14	2	327
$\Sigma$ (in %) :	12,8	15,6	23,3	26,3	17,1	4,3	0,6	100

Im Vergleich zum broad-Matching ergab sich im Durchschnitt ein schlechteres Match. Ein Patient erhielt jetzt eine Niere mit 6 MM, die Anzahl der Patienten in den Gruppen 4 MM und 5 MM war höher, nur noch wenige Patienten erhielten eine sogenannte Full-house-Niere mit 0 MM (12,8% vs. 22%).

Der Quotient Missmatch pro Patient lag hier bei 2,3.

In Abbildung 2 sind die Transplantatüberlebenszeiten in Relation zur HLA-Kompatibilität bei 311 Nierentransplantationen über einen Zeitraum von 84 Monaten dargestellt. Die Patientengruppen 5 MM und 6 MM wurden wegen zu geringer Fallzahl nicht berücksichtigt.

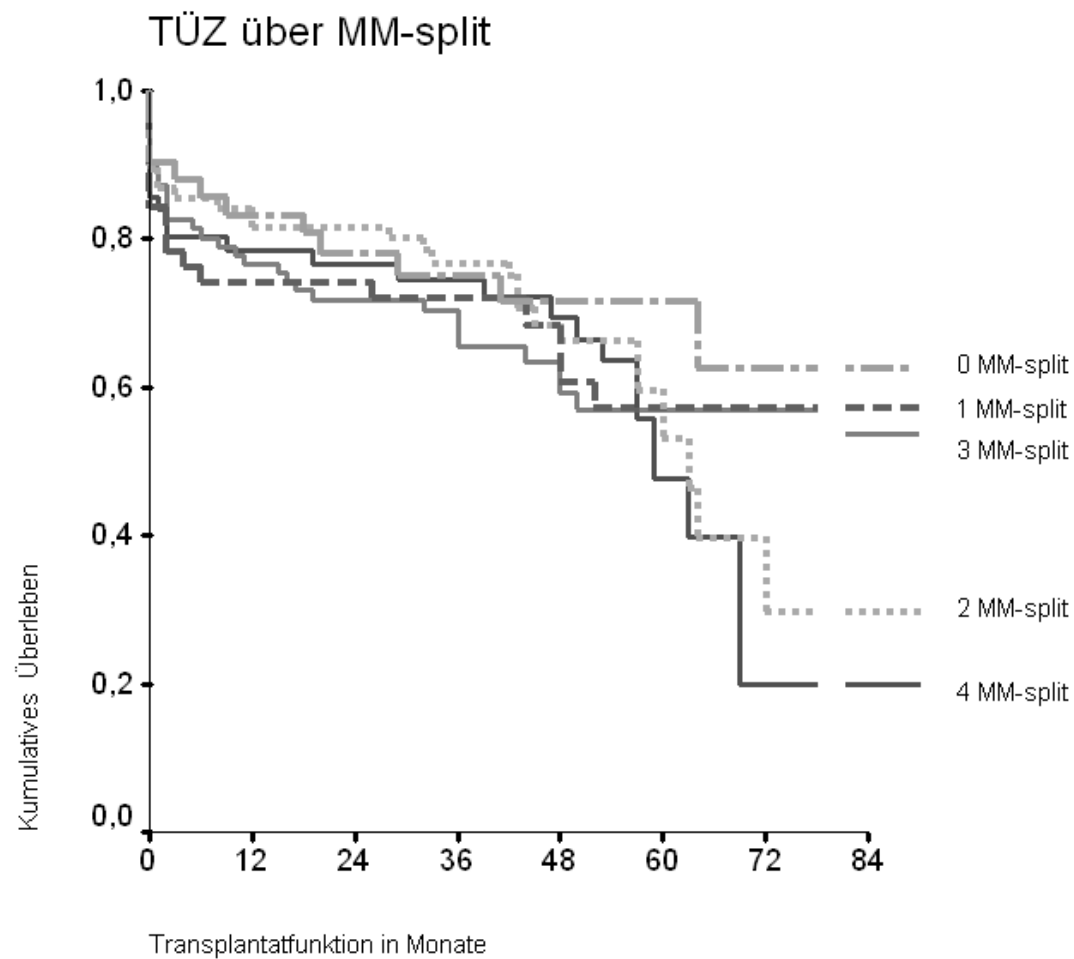


Abbildung 2:

Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Missmatchanzahl auf Ebene von split-Antigenen

Statistisch sichern ließen sich die Unterschiede zwischen den einzelnen Missmatch-Gruppen nicht.

Tabelle 6: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der MM-split-Anzahl

	0 MM-split	1 MM-split	2 MM-split	3 MM-split	4 MM-split
1-Jahres-TÜZ	83 %	74 %	82 %	77 %	79 %
2-Jahres-TÜZ	78 %	74 %	82 %	72 %	77 %
5-Jahres-TÜZ	72 %	57 %	53 %	57 %	48 %
NF (n)	4 / 42	8 / 51	8 / 76	9 / 86	8 / 56
NF (in %)	9,5 %	15,7 %	10,5 %	10,5 %	14,3 %



Die Patienten mit 0 MM-split hatten im Vergleich zu den anderen Gruppen die besten Überlebenszeiten (72% nach 5 Jahren) und die wenigsten Nichtfunktionen (9,5%). Kein wesentlicher Unterschied bestand zwischen den anderen MM-split-Gruppen untereinander. Die schlechtesten Langzeitergebnisse erzielten Patienten mit 4 MM-split. Diese hatten auch zusammen mit Patienten der 2 MM-split-Gruppe prozentual die meisten Nichtfunktionen mit 14-15%.

### **3.1.3 MM-creg**

In dem vorherigen Abschnitt wurde mit der Betrachtung der Mismatch-Situation auf Antigen-split-Ebene versucht, eine bessere Gewebeverträglichkeit zu erreichen durch höhere Übereinstimmung der Substrukturen der HLA-Antigene von Spender und Empfänger. Auf die Überlebenszeit hatte das keinen wesentlichen Einfluß. Die Anzahl von Paaren mit besserem Match wurde reduziert.

Ein weiteres Match-Verfahren versucht, durch Vernachlässigung der Unterschiede in der Substruktur und Betonung allgemeiner gemeinsamer Antigenstrukturen, Antigene zusammenzufassen in sogenannten kreuzreagierenden Gruppen (Cross Reacting Group= CREG). Die biologische Relevanz dieser Kreuzreaktionen ist bekannt aus humoralen Immunantworten auf ein bestimmtes HLA-Antigen, bei denen auch Antikörper gegen die sogenannten kreuzreagierenden Antigenespezifitäten gebildet werden.

Die kreuzreagierenden Antigene werden nicht mehr als inkompatibel gewertet und den Antigenübereinstimmungen gleichgesetzt. Durch Einbeziehung der kreuzreagierenden Antigene in die Spender-Empfänger-Selektion gibt es Versuche, insbesondere in den USA, eine größere Zahl von Spender-Empfänger-Paaren mit besserem Matchgrad zu transplantieren.

Die Zuordnung der kreuzreagierenden Gruppen erfolgte für die Antigene der HLA-DR-Loci entsprechend der Tabelle von Biotest nach MAYR (WHO Report 11<sup>th</sup> Workshop 1991) in Tabelle 7 und für die Antigene der HLA-A- und -B-Loci nach RODEY (66) in Tabelle 8.

Tabelle 7:

Darstellung von kreuzreagierenden Gruppen mit dazugehörigen Antigenen der HLA-DR-Loci

<b>DR 1</b> (103), <b>6</b> (13,14), <b>10</b>
<b>DR 2</b> (15,16), <b>6</b> (13,14)
<b>DR 3</b> (17,18), <b>5</b> (11,12), <b>6</b> (13,14), <b>8</b>
<b>DR 4</b> , <b>7</b> , <b>9</b>

Tabelle 8:

Darstellung von kreuzreagierenden Gruppen mit dazugehörigen Antigenen der HLA-A- und –B-Loci

CREG	Assoziierte HLA-Genprodukte	Antigen-Häufigkeit
1C	<b>A</b> <b>1, 3, 9</b> (23, 24, 34), <b>10</b> (25, 26), <b>11</b> , <b>19</b> (29, 30, 31, 32, 33), <b>28</b> (68, 69)	88 %
2C	<b>A</b> <b>2, 9</b> (23, 24), <b>28</b> (68, 69)	60 %
5C	<b>B</b> <b>5</b> (51, 52), <b>15</b> (62, 63), <b>17</b> (57, 58), <b>18, 35, 53, 70</b> (71, 72)	67 %
7C	<b>B</b> <b>7, 13, 22</b> (54, 55, 56), <b>27, 40</b> (60, 61), <b>41, 42, 47, 48</b>	51 %
8C	<b>B</b> <b>8, 14</b> (64, 65), <b>16</b> (38, 39), <b>18</b>	35 %
12C	<b>B</b> <b>12</b> (44, 45), <b>13, 21</b> (49, 50), <b>40</b> (60, 61), <b>41</b>	47 %

Um die Bedeutung eines CREG-Matching auf die Immunantwort zu prüfen, berücksichtigten wir die Kreuzreaktionen im vorliegenden Patientenkollektiv. Es ergab sich somit eine erweiterte Definition des bisherigen Missmatch, welche mit der Kurzbezeichnung MM<sub>-creg</sub> geführt wurde.

Die Patienten verteilten sich jetzt folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen:

Tabelle 9: Verteilung der Patienten in die AK-Gruppen unter Betrachtung der MM-creg-Anzahl

Anzahl MM-creg :	0	1	2	3	4	$\Sigma$
Pat. aus AK-Gruppe 1	90	64	41	6	1	202
Pat. aus AK-Gruppe 2	13	11	4	1	0	29
Pat. aus AK-Gruppe 3	14	9	5	1	0	29
Pat. aus AK-Gruppe 4	26	15	7	0	0	48
Pat. aus AK-Gruppe 5	8	7	3	1	0	19
$\Sigma$ (n) :	151	106	60	9	1	327
$\Sigma$ (in %) :	46,2	32,4	18,3	2,8	0,3	100

Im Vergleich zum Matching auf MM-broad-Ebene trat eine (theoretische) Verbesserung der HLA-Kompatibilität auf. Die höchste Abweichung zwischen Spender und Empfänger betrug jetzt 4 Missmatche. Fast die Hälfte der Patienten (46,2%) erhielt ein vollständig kompatibles Organ. Der Quotient Missmatch pro Patient betrug hier 0.79.

Abbildung 3 zeigt die Tüz für die Patienten in den Gruppen 0-2 MM-creg (317 TX) über einen Zeitraum von 84 Monaten. Die Fallzahlen in den Gruppen 3 MM-creg und 4 MM-creg waren zu gering.

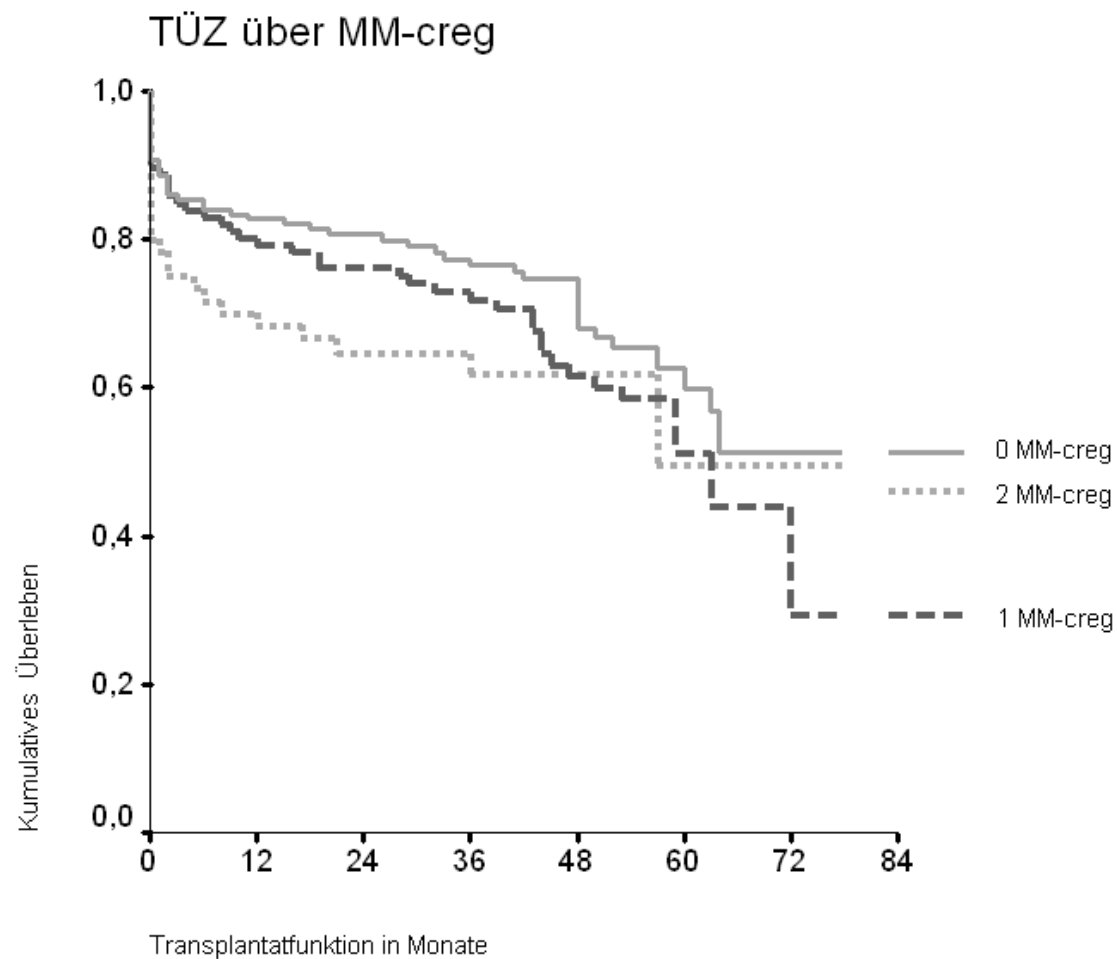


Abbildung 3:

Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Mismatchanzahl auf Ebene von creg-Antigenen

Ein signifikanter Unterschied in der TÜZ konnte teilweise zwischen Patienten mit 0 MM-creg und Patienten mit 2 MM-creg in den ersten 3 Jahren nachgewiesen werden.

Tabelle 10: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der MM-creg-Anzahl

	0 MM-creg	1 MM-creg	2 MM-creg
1-Jahres-TÜZ	83 %	79 %	68 %
2-Jahres-TÜZ	81 %	76 %	65 %
3-Jahres-TÜZ	76 %	72 %	62 %
5-Jahres-TÜZ	60 %	51 %	49 %
NF (n)	14 / 151	11 / 106	12 / 60
NF (in %)	9,3 %	10,4 %	20 %

Die besten Ergebnisse wiesen Patienten mit 0 MM<sub>-creg</sub> auf (beste prozentuale Überlebenszeit, niedrigste NF-Rate). Patienten mit 2 MM<sub>-creg</sub> zeigten vor allem in den ersten 3 Jahren nach Transplantation einen deutlich schlechteren Verlauf als die beiden anderen Patientengruppen. Vor allem fiel hier der hohe Anteil von nicht-funktionierenden Transplantaten auf (20%).

### 3.1.4 Vergleich der Mismatch-Typen

Aufgrund unterschiedlicher Definitionen der Gewebeübereinstimmung ist eine Einteilung der Patienten in verschiedene Mismatch-Gruppen möglich.

Tabelle 11: Gegenüberstellung der MM-Anzahl bei unterschiedlicher MM-Definition

	0 MM	1 MM	2 MM	3 MM	4 MM	5 MM	6 MM	MM / Pat.
MM-split	13 %	16 %	23 %	26 %	17 %	4 %	1 %	2,34
MM-broad	22 %	13 %	34 %	25 %	5 %	1 %	-	1,79
MM-creg	46 %	32 %	18 %	3 %	1 %	-	-	0,79

Die Definition auf Ebene der split-Antigene ist von den hier verglichenen die detaillierteste und weist somit die geringste Anzahl an 0 MM-Paaren bzw. die durchschnittlich höchste Anzahl an Mismatch / Patient auf (2,34). Die broad-Definition erzielt eine höhere Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger. Es findet eine Verschiebung der Patienten in bessere Mismatch-Gruppen statt. Im Durchschnitt erhielt jeder Patient nur noch 1,79 Mismatches. Die höchste Übereinstimmung zeigte die creg-Definition. Allein 46% der Patienten befanden sich in der 0 MM-Gruppe, die Mehrzahl der Patienten weist maximal 2 Mismatches auf, und keiner erhielt ein Organ mit mehr als 4 Mismatches. Im Schnitt erhielt jeder Patient eine Niere mit 0,79 Mismatches.

Bedingt die höhere Übereinstimmung auch eine bessere Transplantatfunktion? Zum Vergleich sind in der Tabelle 12 die Überlebenszeiten der Transplantate mit voller Kompatibilität gegenübergestellt:

Tabelle 12:

Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung verschiedenerer 0 MM-Definitionen

	NF	1-Jahres-TÜZ	2-Jahres-TÜZ	5-JahresTÜZ
0 MM-split	9,5 %	83 %	78 %	72 %
0 MM-broad	12,5 %	80 %	77 %	69 %
0 MM-creg	9,3 %	83 %	81 %	60 %

Während sich die Transplantatüberlebenszeit in den ersten zwei Jahren zwischen den einzelnen Mismatch-Gruppen kaum unterscheidet, ist nach fünf Jahren ein leichter Vorteil der MM-split-Gruppe zu beobachten. Die geringste Transplantatüberlebenszeit offenbart sich bei der Gruppe mit der weitesten Kompatibilitätsdefinition (MM-creg).

### 3.1.5 MM-ast

Eine neue Betrachtung der Antigenverwandtschaft geht über die Definition der Verwandtschaft von Antigen-Splits hinaus. Die Antigen-Splits waren zunächst nach Analyse der biologischen Reaktion (Antikörperbildung) definiert worden. Diese Beobachtung konnte in der molekularen und genetischen Struktur durch Analyse der Aminosäuren- bzw. Basensequenzen verifiziert werden.

Definitionsgemäß repräsentiert jedes HLA-Molekül eine individuelle Sequenz von polymorphen Triplets. Einige dieser Triplets liegen in der dreidimensionalen Molekülstruktur an Positionen der Protein-Sequenz, wo sie von Antikörpern erreicht werden können. Diese Regionen befinden sich vor allem auf  $\alpha$ -Helix und  $\beta$ -Loop und werden als Antigen-Bindungsstellen bezeichnet. Sie stellen potentiell immunisierende Epitope dar. Einige sind spezifisch nur auf einem Antigen vorhanden, andere werden von mehreren verschiedenen breiten oder split-Antigenen expremiert. Patienten können nur gegen solche Triplets Antikörper bilden, die auf ihren eigenen HLA-Molekülen nicht vorkommen.

Als Kurzbezeichnung wurde diese Gruppe mit MM-ast geführt.

Die Verteilung der Patienten in die einzelnen MM-ast-Gruppen stellt Tabelle 13 dar.

Tabelle 13: Verteilung der Patienten in die AK-Gruppen unter Betrachtung der MM-ast-Anzahl

Anzahl MM-ast :	0	1-5	6-10	11-15	16-20	>20	$\Sigma$
Pat. aus AK-Gruppe 1	40	20	56	30	33	23	202
Pat. aus AK-Gruppe 2	8	5	5	4	3	4	29
Pat. aus AK-Gruppe 3	4	5	7	6	4	3	29
Pat. aus AK-Gruppe 4	8	15	12	8	2	3	48
Pat. aus AK-Gruppe 5	1	3	8	4	3	0	19
$\Sigma$ (n) :	61	48	88	52	45	33	327
$\Sigma$ (in %) :	18,6	14,7	26,9	15,9	13,8	10,1	100

In den einzelnen Gruppen bestand eine Normalverteilung.

Die Transplantatüberlebenszeit der einzelnen Gruppen wird in Abbildung 4 für 327 Patienten über einen Zeitraum von 84 Monaten dargestellt:

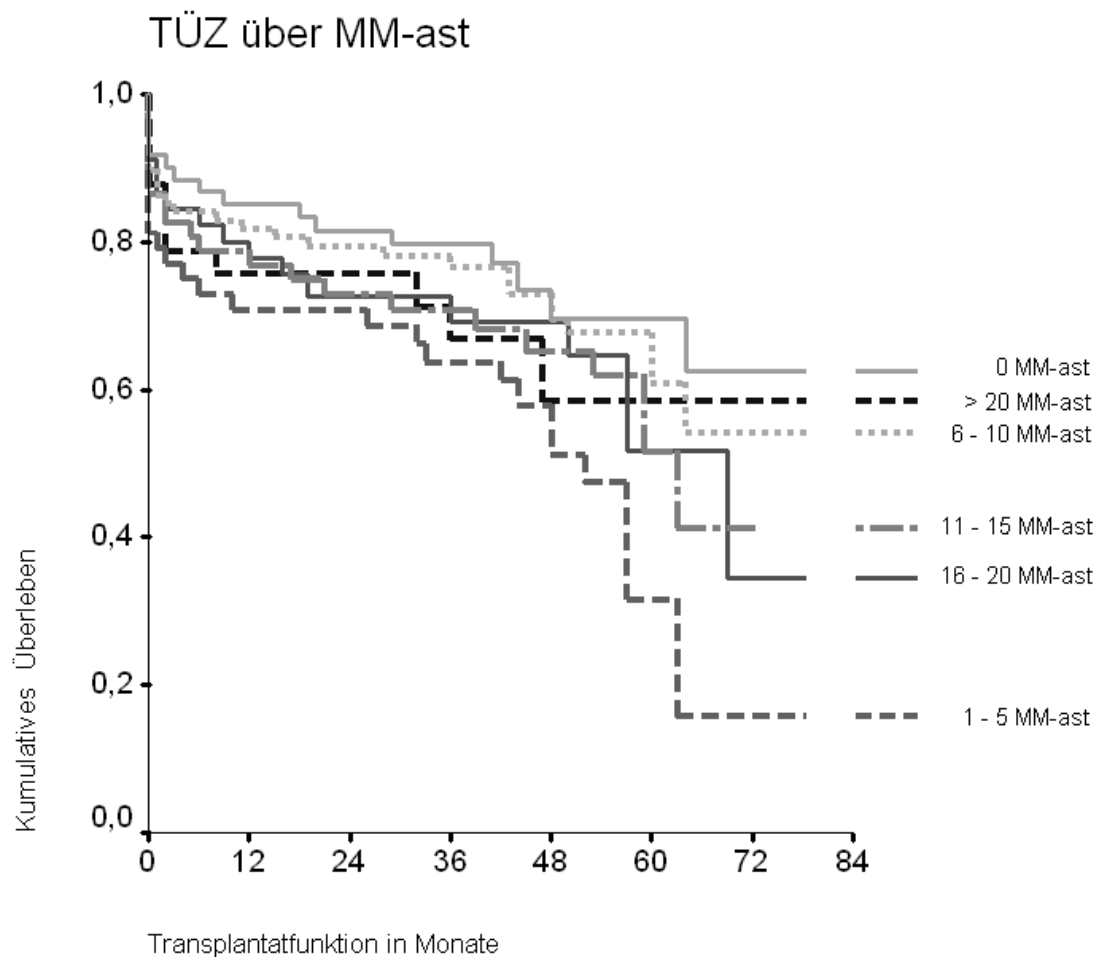


Abbildung 4:

Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Missmatchanzahl auf Ebene von Aminosäuretriplets

Es bestand ein signifikanter Unterschied in der TÜZ von Patienten mit 0 MM-ast im Vergleich zu der TÜZ von Patienten mit 1-5 MM-ast.



Tabelle 14: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der MM-ast-Anzahl

Anzahl MM-ast:	0	1-5	6-10	11-15	16-20	>20
1-Jahres-TÜZ	85 %	71 %	82 %	77 %	78 %	88 %
2-Jahres-TÜZ	82 %	71 %	79 %	73 %	73 %	76 %
5-Jahres-TÜZ	70 %	32 %	61 %	52 %	52 %	58 %
NF (n)	5 / 61	9 / 48	9 / 88	7 / 52	4 / 45	4 / 33
NF (in %)	9,2 %	18,8 %	10,2 %	13,5 %	8,9 %	12,1 %

Die besten Ergebnisse erreichten Patienten mit 0 MM-ast mit 70% funktionierenden Transplantaten nach 5 Jahren. Die anderen MM-ast-Gruppen unterschieden sich nicht wesentlich voneinander. Die schlechtesten Überlebenszeiten waren bei Patienten mit 1-5 MM-ast zu beobachten ( nur 32% funktionierende Transplantate nach 5 Jahren).

### 3.1.6 MM-iastr

Die Immunantwort auf inkompatibel transplantierte Triplets kann sehr unterschiedlich ausfallen. Einige Triplets führen oft zu einer Antikörperbildung, andere sehr selten. Aufgrund dieser Beobachtungen kann man eine spezielle Gruppe von Triplets definieren, die sogenannten immunogenen Triplets. Diese gehen mit einer häufigen HLA-Antikörperbildung einher. Die anderen Triplets, die selten zu einer immunologischen Reaktion führen, werden nicht mehr als inkompatibel gewertet. Dadurch verbessert sich der Matchgrad. Als Kurzbezeichnung wurde dieses Missmatch als MM-iastr geführt.

Tabelle 15: Verteilung der Patienten in die AK-Gruppen unter Betrachtung der MM-iastr-Anzahl

Anzahl MM-iastr :	0	1-5	6-10	>10	Σ
Pat. aus AK-Gruppe 1	46	52	47	57	202
Pat. aus AK-Gruppe 2	8	9	6	6	29
Pat. aus AK-Gruppe 3	4	11	9	5	29
Pat. aus AK-Gruppe 4	11	16	12	9	48
Pat. aus AK-Gruppe 5	1	7	6	5	19
Σ (n) :	70	95	80	82	327
Σ (in %) :	21,4	29,0	24,5	25,1	100

Die Verteilung der Patienten in die einzelnen Gruppen war normal.

Die Tüz in Abhängigkeit von den MM-iast-Gruppen ist im folgenden Diagramm für 327 Patienten über einen Zeitraum von 96 Monaten dargestellt:

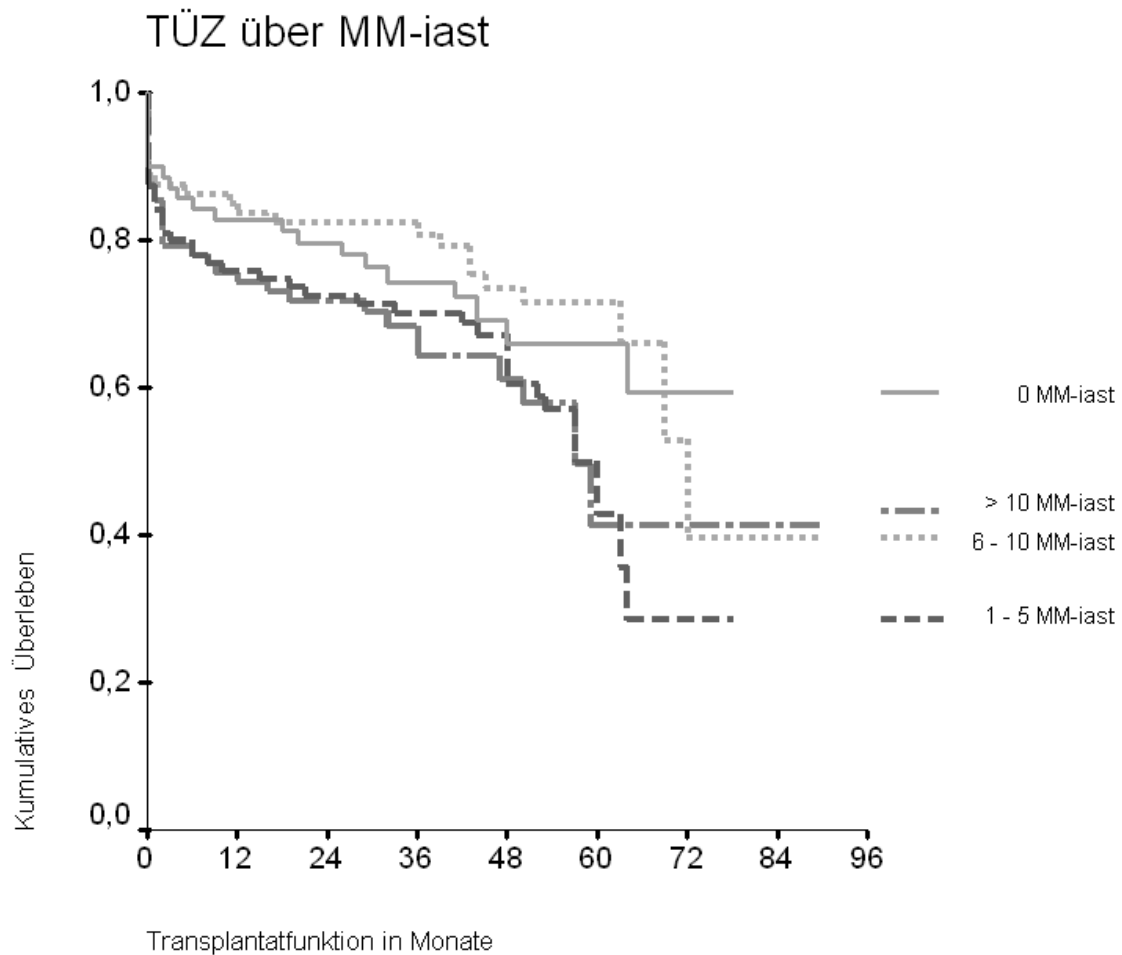


Abbildung 5: Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Mismatchanzahl auf Ebene von immunogenen Aminosäuretriplets

Es war kein signifikanter Unterschied zu beobachten.

Tabelle 16: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der MM-<sub>iast</sub>-Anzahl

	0 MM- <sub>iast</sub>	1-5 MM- <sub>iast</sub>	6-10 MM- <sub>iast</sub>	>10 MM- <sub>iast</sub>
1-Jahres-TÜZ	83 %	76 %	84 %	74 %
2-Jahres-TÜZ	80 %	73 %	82 %	70 %
5-Jahres-TÜZ	66 %	43 %	72 %	41 %
NF	7 / 70	12 / 95	9 / 80	10 / 82
NF in %	10 %	12,6 %	11,2 %	12,2 %

Gleichermaßen gute Ergebnisse zeigten Patienten der Gruppe 0 MM-<sub>iast</sub> und 6-10 MM-<sub>iast</sub>. Patienten der Gruppen 1-5 MM-<sub>iast</sub> und >10 MM-<sub>iast</sub> hatten eine schlechtere Transplantatüberlebenszeit.

## 3.2 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Sensibilisierung

Patienten können durch verschiedene Ereignisse sensibilisiert werden, wie z.B. durch Graviditäten und Transfusionen oder durch vorhergehende Transplantationen.

### 3.2.1 Sensibilisierung durch Transplantationen

Die Anzahl von Retransplantierten ist signifikant unterschiedlich zwischen den Patientengruppen (siehe Tabelle 1). In den AK-Gruppen 1 und 2 sind unerwartet viele Ersttransplantierte und wenig Mehrfachtransplantierte; in den AK-Gruppen 4 und 5 sind wenig Patienten mit Ersttransplantation, dafür aber mehr Patienten mit Retransplantationen enthalten. Abbildung 7 zeigt die Funktionszeit von 327 Nierentransplantaten über einen Zeitraum von 8 Jahren.

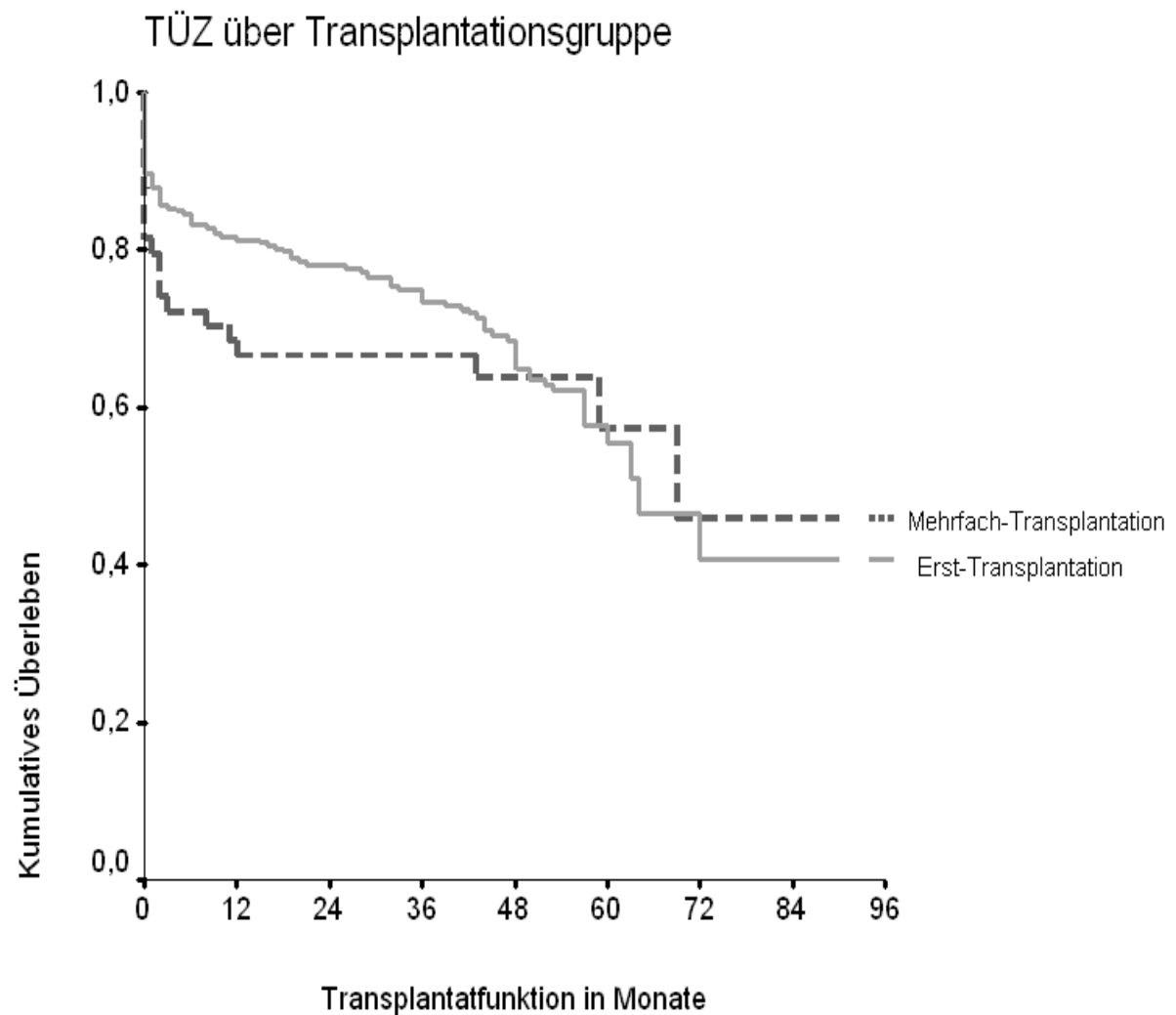


Abbildung 6: Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Transplantationsanzahl

Nach 96 Monaten war kein signifikanter Unterschied in der Tüz nachweisbar.

Tabelle 17: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der Transplantationsanzahl

	Erst-TX	Mehrfach-TX
1-Jahres-Tüz	81 %	67 %
2-Jahres-Tüz	78 %	67 %
3-Jahres-Tüz	73 %	67 %
5-Jahres-Tüz	55 %	57 %
NF (n)	28 / 273	10 / 54
NF (in %)	10,3 %	18,5 %

Es bestand eine höhere Transplantatverlustrate bei Patienten mit Retransplantation in den ersten 12 Monaten. 18,5% der Transplantate nahmen nie ihre Funktion auf, bei den Ersttransplantierten betrug die Zahl der Transplantatversager nur 10,3%. Die 1-Jahres-Tüz betrug bei Mehrfachtransplantation 67% im Vergleich zu 81% bei Ersttransplantation. Im Verlauf der nächsten Jahre glich sich die prozentuale Überlebenszeit zwischen den zwei Gruppen immer weiter an, bis nach 5 Jahren kein Unterschied mehr zwischen Erst- und Retransplantaten bestand (55% versus 57%).

### 3.2.2 Sensibilisierung durch Transfusionen

Betrachtet man die Transfusionshäufigkeit der Patienten vor Transplantation, ergeben sich signifikante Unterschiede in den Patientengruppen (siehe Tabelle 1). Patienten mit 0-10 Transfusionen vor TX befinden sich überwiegend in der AK-Gruppe 1 (vor und nach Transplantation AK neg.) und weniger in den AK-Gruppen 4 bzw. 5 (vor und nach Transplantation AK pos). Umgekehrt verhält es sich mit Patienten mit >10 Transfusionen vor TX, hier finden sich verhältnismäßig viele in den AK-Gruppen 4 und 5 und nur wenige in der AK-Gruppe 1.

Von 295 Transplantierten waren Angaben zu Transfusionen vorhanden. In der folgenden Abbildung 6 wird die Überlebenszeit dieser Transplantate in Abhängigkeit vom Transfusionsstatus über einen Zeitraum von 96 Monaten dargestellt:

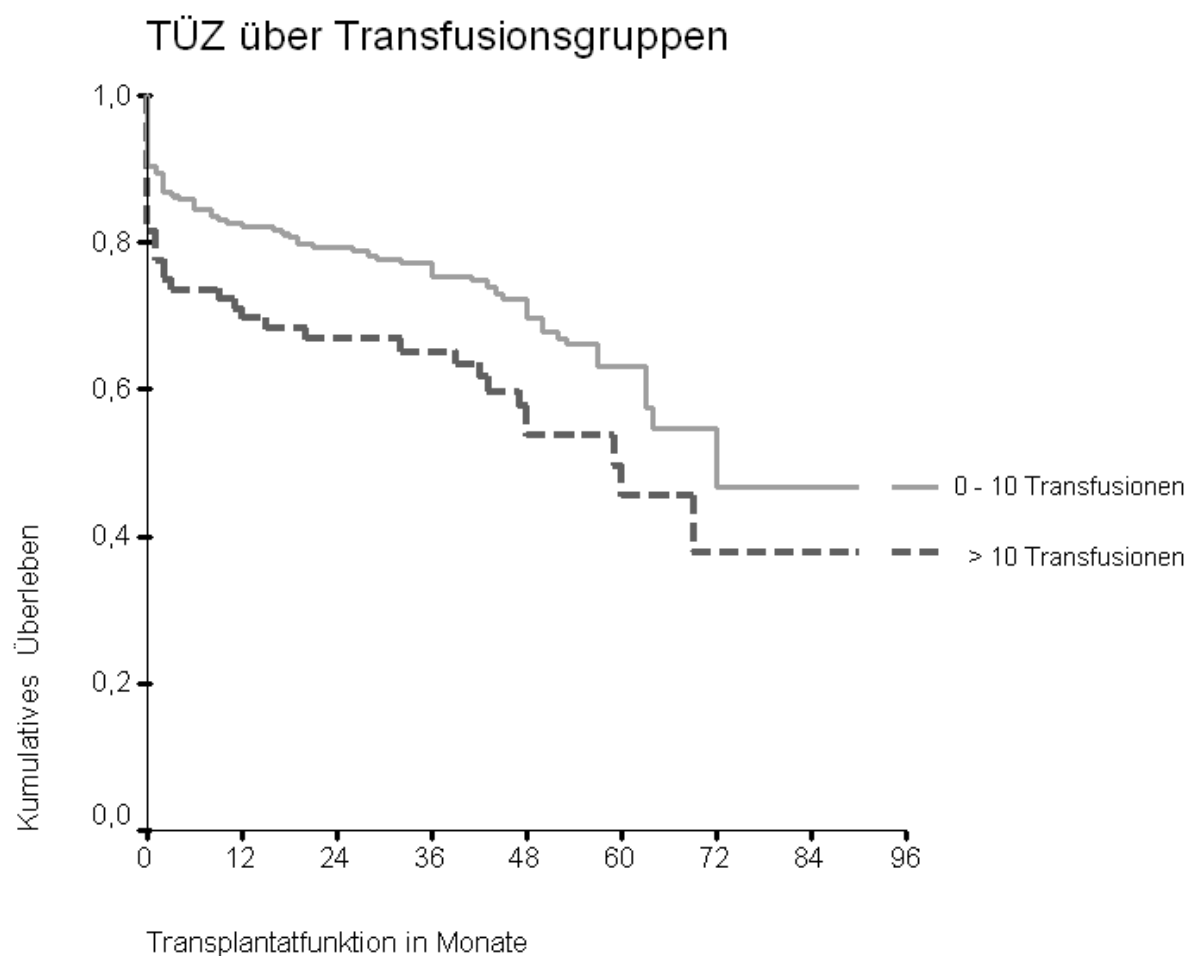


Abbildung 7:  
Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Anzahl von Transfusionen vor Transplantation

Es ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied ( $p < 0,05$ ) in der Überlebenszeit.

Tabelle 18:  
Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der Transfusionen vor Transplantation

	0-10 TF vor TX	>10 TF vor TX
1-Jahres-TÜZ	82 %	70 %
2-Jahres-TÜZ	79 %	67 %
5-Jahres-TÜZ	63 %	46 %
NF (n)	21 / 219	14 / 76
NF (in %)	9,6 %	18,4 %

Die prozentuale Anzahl an nichtfunktionierenden Transplantaten ist in der Gruppe mit >10 Transfusionen fast doppelt so hoch wie in der Gruppe mit 0-10 Transfusionen. Patienten mit mehr als 10 Transfusionen vor TX haben eine signifikant schlechtere Transplantatfunktion als Patienten mit 0-10 Transfusionen vor TX (46% versus 63% nach 5 Jahren).

### 3.3 Ergebnisse unter Berücksichtigung der Antikörperdynamik

Wie bisher gesehen, wird die Transplantatfunktion von immunologischen Ereignissen, wie z.B. Transfusionen und vorherigen Transplantationen, beeinflusst. Beides kann zur Bildung von HLA-Antikörpern führen. Wie unter Kapitel 2.2. aufgeführt, unterteilen wir folgende Antikörpergruppen:

AK-Gruppe 1 : AK vor TX neg. / AK nach TX neg.

AK-Gruppe 2 : AK vor TX pos. / AK nach TX neg.

AK-Gruppe 3 : AK vor TX neg. / AK nach TX pos.

AK-Gruppe 4 : AK vor TX pos. / AK nach TX pos.

AK-Gruppe 5 : DRA pos.

Die Transplantatüberlebenszeit von 327 Patienten sah hier folgendermaßen aus:

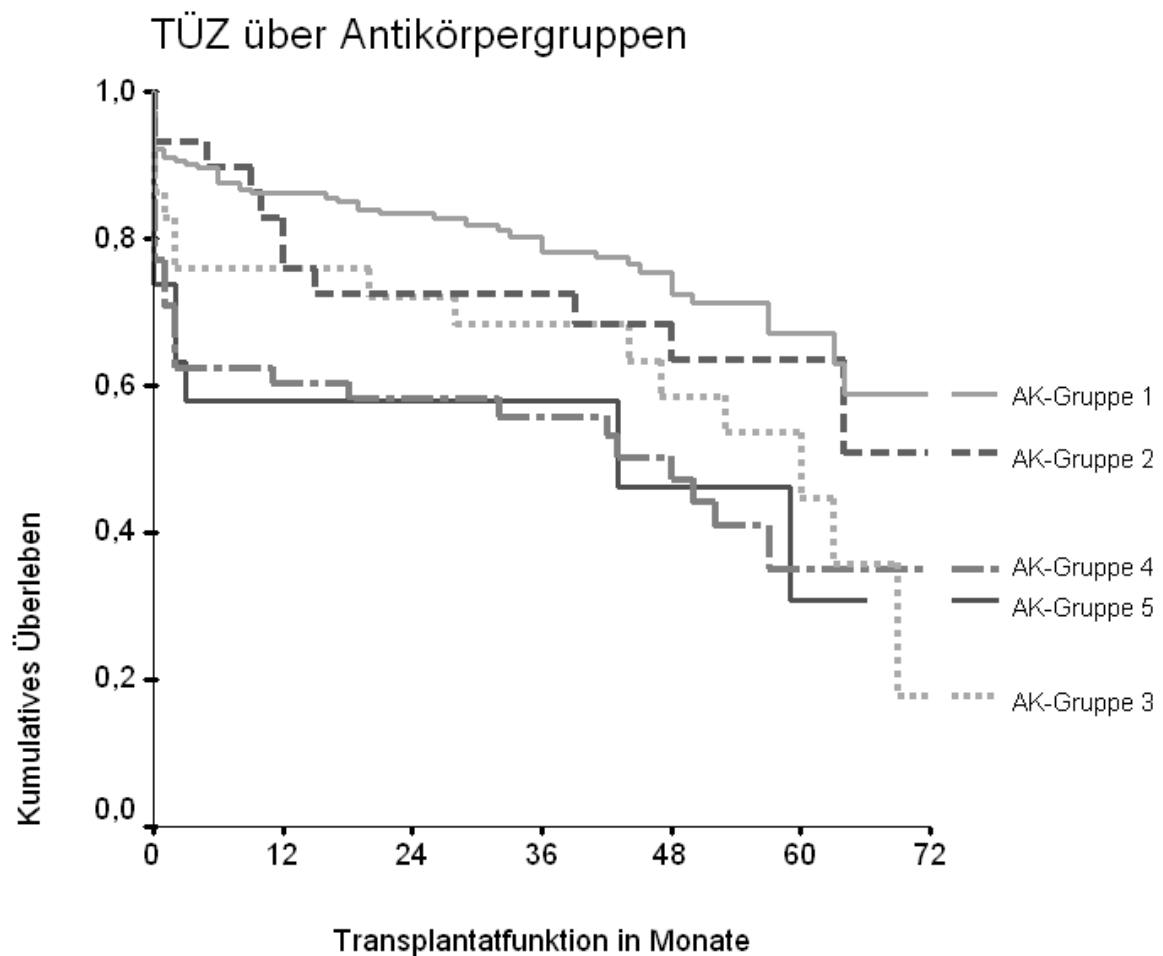


Abbildung 8: Transplantatüberleben unter Berücksichtigung der Antikörpergruppen



Es bestand ein eindeutig signifikanter Unterschied in der Transplantatüberlebenszeit von Patienten der Antikörpergruppe 1 (ohne Antikörper) im Vergleich zu der Transplantatüberlebenszeit von Patienten der Antikörpergruppen 3, 4 und 5, d.h. Patienten mit positivem Antikörperbefund nach Transplantation.

Tabelle 19: Transplantatüberleben und Nichtfunktion unter Betrachtung der Antikörpergruppen

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3	Gruppe 4	Gruppe 5
1-Jahres-TÜZ	86 %	76 %	76 %	60 %	56 %
2-Jahres-TÜZ	83 %	72 %	72 %	58 %	56 %
3-Jahres-TÜZ	78 %	72 %	68 %	56 %	56 %
4-Jahres-TÜZ	72 %	64 %	59 %	47 %	46 %
5-Jahres-TÜZ	67 %	64 %	45 %	35 %	31 %
NF (n)	16 / 202	2 / 29	4 / 29	11 / 48	5 / 19
NF (in %)	7,9 %	6,9 %	13,8 %	22,9 %	26,3 %

Die besten Ergebnisse zeigten Patienten der Antikörpergruppe 1 mit einer 5-Jahres-TÜZ von 67% und einer sehr geringen Nichtfunktionsrate von 7,9%. Patienten der Antikörpergruppe 2 hatten ein fast genauso gutes Outcome mit einer 5-Jahres-TÜZ von 64%. In dieser Gruppe beobachtete man auch die wenigsten Transplantatversager mit einem prozentualen Anteil von 6,9%.

Die Transplantate der Patienten der Antikörpergruppen 3, 4 und 5 arbeiteten signifikant schlechter. Die 5-Jahres-TÜZ fiel bis auf 31% in der Antikörpergruppe 5. Die Nichtfunktionsrate stieg stark an (13,8% in der Antikörpergruppe 3), jede vierte Niere von Patienten der Antikörpergruppen 4 und 5 nahm ihre Funktion nicht auf.

### 3.4 Ergebnisse unter Berücksichtigung von klinischen Parametern nach Transplantation

Unmittelbar nach der Transplantation wurden klinische Werte der Patienten engmaschig kontrolliert, wie z.B. Kreatinin im Serum, Kreatininclearance, Urinmenge pro Tag. Weiterhin waren Informationen verfügbar zur Anzahl der Dialysen nach Transplantation und zum Zeitpunkt der Funktionsaufnahme der Niere. Bei einigen dieser Merkmale konnte eine signifikant unterschiedliche Überlebenszeit der Transplantate beobachtet werden. Einige klinische Daten stellt Tabelle 20 in einer Übersicht dar.

Tabelle 20: Transplantatüberleben unter Betrachtung von klinischen Parametern nach Transplantation

TÜZ nach:	1 Jahr	2 Jahre	3 Jahre	4 Jahre	5 Jahre	6 Jahre	
Kreatinin nach TX:							
normal :	92 %	91 %	85 %	78 %	77 %	61 %	signifikant
erhöht :	83 %	79 %	76 %	70 %	52 %	38 %	
Dialysen nach TX:							
0 :	92 %	90 %	85 %	77 %	67 %	46 %	signifikant
1-5 :	86 %	85 %	83 %	73 %	70 %	62 %	
>5 :	74 %	68 %	64 %	55 %	36 %	24 %	
Funktionsaufnahme							
sofort :	86 %	84 %	79 %	70 %	62 %	46 %	nicht
verzögert :	87 %	83 %	80 %	74 %	61 %	46 %	signifikant
Krankenhausaufenthalt:							
<4 Wochen :	85 %	82 %	79 %	74 %	69 %	50 %	signifikant
>4 Wochen :	74 %	71 %	66 %	55 %	43 %	32 %	

Patienten, deren Kreatininwert nach Transplantation in den Normbereich (Frauen < 89  $\mu\text{mol/l}$ , Männer < 101  $\mu\text{mol/l}$ ) sank, haben eine längere Transplantatfunktion als Patienten mit weiterhin erhöhten Kreatininwerten.

Ähnliches war zu beobachten bei der Anzahl der Dialysen nach Transplantation, Patienten mit mehr als 5 Dialysen wiesen eine kürzere Transplantatfunktion auf. Die Dauer des Krankenhausaufenthalts korreliert ebenfalls mit der Funktionszeit; Patienten mit einem stationären Aufenthalt unter 4 Wochen zeigten eine längere Transplantatfunktion.

Demgegenüber hatte der Zeitpunkt der Funktionsaufnahme keinen Einfluß auf die Langzeitfunktion.

### 3.5 Patientenbeispiele zum individuellen Antikörperverhalten

In den folgenden Tabellen 21 bis 23 sind einige immunologische Risikopatienten beispielhaft aufgelistet, um anhand von konkreten Verläufen verschiedene Reaktionsmuster darzustellen. Dazu wurden statt der Patientennamen die BCD-Codenummern verwendet und die HLA-Typisierung des Empfängers (Rezipient) mit der des Spenders (Donor) noch einmal gegenübergestellt.

Tabelle 21: Gegenüberstellung der HLA-Typisierung von Empfänger und Transplantat

BCD-Nr.	HLA-Typisierung Rezipient						HLA-Typisierung Donor					
							(fettgedruckt: split-Mismatch-Antigene)					
1636	A2	A11	B13	B44	DR7	DR11	A2	<b>A32</b>	B44	<b>B50</b>	DR7	DR11
1775	A3	A23	B44	B49	DR12	DR15	<b>A2</b>	<b>A24</b>	<b>B7</b>	B49	<b>DR11</b>	DR15
1747	A3	A34	B47	B65	DR4	DR15	A3	<b>A32</b>	<b>B7</b>	B27	DR4	DR15
1510	A2	A30	B13	B60	DR5	DR10	<b>A1</b>	<b>A11</b>	<b>B70</b>	<b>B61</b>	<b>DR11</b>	<b>DR13</b>
1749	A3	A25	B8	B18	DR2	DR3	A3	A25	B8		DR2	DR3
1571	A2	A31	B44	B60	DR3	DR4	<b>A1</b>	A2	<b>B27</b>	B60	DR4	<b>DR8</b>
1842	A1		B45	B62	DR7	DR13	<b>A2</b>	<b>A29</b>	<b>B44</b>	<b>B58</b>	<b>DR8</b>	DR13

Tabelle 22: Antikörperverlauf vor und nach Transplantation

BCD-Nr.	Antikörper vor TX		Antikörper nach TX			LCT bei Entlassung
	LCT	Spezifität	LCT	Spezifität	DRA	
1636	0 %		48 %	A32,B5,B18,B35	pos.	0 %
1775	0 %		36 %	A2 (nur IgM)	pos.	0 %
1747	45 %		34 %	B5,B7,B22,B27,B55	pos.	24 %
1510	20 %	B12	47 %	A1,B44	pos.	13 %
1749	99 %	A2,A28	96 %	A2,A28,B35,B44	neg.	96 %
1571	55 %	A1	20 %	A1	pos.	0 %
1842	0 %		0 %		neg.	0 %

Tabelle 23: weitere Daten mit Charakterisierung des Respondertyps

BCD-Nr.	TX	TF vor TX	Funktion	Respondertyp
1636	1 / 1	118	verzögert, ja	Responder
1775	1 / 1	2	ja	Responder
1747	1 / 1	41	nie	High Responder
1510	2 / 2	29	verzögert, ja	Responder
1749	2 / 2	54	ja	High Responder
1571	1 / 1	84	ja	Responder
1842	1 / 1	44	verzögert, ja	Low Responder

Responder bezeichnet die Stärke der Immunantwort eines Empfängers auf inkompatible Antigene. Die Einteilung in Respondertypen erfolgte nach folgenden Definitionen:

Low-Responder - Patienten, die trotz Immunisierung keine HLA-Antikörper bilden

Responder - Patienten zeigen nach Immunisierung eine HLA-AK-Antwort, die therapeutisch beeinflussbar ist

High-Responder - Patienten zeigen nach Immunisierung eine HLA-AK-Antwort, die therapeutisch nicht beeinflussbar ist

Der Patient 1636 zeigte vor Transplantation keine Reaktion im LCT (0%). Er erhielt ein broad-inkompatibles A32, das in einer CREG mit dem eigenen A11 liegt (CREG 1C). Der Patient bildete Antikörper dagegen. Außerdem erfolgte eine Antikörperbildung gegen mehrere Antigene der CREG 5C (B5, B18, B35). Der Patient erhielt mit dem Transplantat ein weiteres inkompatibles B50 aus der CREG 12C. Die Funktionsaufnahme der transplantierten Niere erfolgte verzögert, bei Entlassung konnten im LCT keine Antikörper mehr nachgewiesen werden. Im weiteren Verlauf blieb die Transplantatfunktion über mindestens 7 Jahre gut und stabil.

Einen negativen LCT vor Transplantation zeigte auch Patient 1775. Postoperativ entwickelte er Antikörper gegen das CREG-kompatible A2. Es handelte sich hierbei aber um Antikörper vom IgM-Typ. Eine IgG-Bildung erfolgte nicht. Der Patient konnte mit einem negativen LCT entlassen werden und erreichte eine gute Langzeitfunktion.

Bei dem Patienten 1747 handelte es sich um einen sensibilisierten Patienten: 45% im LCT ohne Nachweis einer Spezifität vor der Ersttransplantation. Insgesamt erhielt er 41 Transfusionen vor der Transplantation. Nach Transplantation bildete der Patient Antikörper gegen die broad-inkompatiblen Antigene B7 und B27 sowie gegen weitere Antigene der CREG 7C (B22, B55). Es konnten auch DRA nachgewiesen werden. Das Transplantat nahm nie seine Funktion auf, der Patient mußte in die Dialysebehandlung zurückkehren.

Bei Patient 1510 waren vor seiner zweiten Transplantation Antikörper gegen B12 nachweisbar. Er erhielt zwei inkompatible Antigene A1 und B70, zwei CREG-kompatible Antigene A11 und DR13 und zwei broad-kompatible Antigene B61 und DR11. Auf MM-split-Ebene handelte es sich somit um eine 6-Mismatch-Niere. Nach Transplantation konnte eine Antikörperbildung beobachtet werden gegen das inkompatible A1 und gegen B44 (Split von B12). Die positiven Reaktionen im LCT betrugen 47%. Bei Entlassung konnte keine Reaktion gegen A1 mehr nachgewiesen werden, der LCT zeigte B44-Antikörper bei 13% Reaktivität. Nach verzögerter Funktionsaufnahme arbeitete die Niere in den folgenden 8 Jahren gut.

Bei der hochsensibilisierten Patientin 1749 (LCT 99%) sind vor der zweiten Transplantation Antikörper gegen die Antigene A2 und A28 nachweisbar. Die Patientin erhielt eine Full-house-Niere: 0 MM-broad ! Der LCT nach Transplantation war weiterhin hoch positiv mit 96%, zusätzlich zu A2 und A28 traten jetzt auch Antikörper gegen B35 und B44 auf. Es konnten keine DRA nachgewiesen werden, die Niere nahm sofort ihre Funktion auf. Die Transplantatüberlebenszeit betrug mindestens 4 Jahre.

Bei der ebenfalls sensibilisierten Patientin 1571 konnten vor der Ersttransplantation spezifische Antikörper gegen A1 nachgewiesen werden. Die Patientin erhielt im Vorfeld insgesamt 84 Transfusionen. Die transplantierte Niere stimmte in drei Antigen-Loci mit der Rezipientin überein, die anderen drei Antigene waren CREG-kompatibel: A1, B27 und DR8. Auch nach Transplantation konnten im LCT spezifische Antikörper gegen die Inkompatibilität A1 nachgewiesen werden. Auch DRA wurden beobachtet. Trotzdem

konnte die Patientin mit guter Transplantatfunktion und negativem LCT (0%) entlassen werden; die Tüz betrug mindestens 6 Jahre.

Die Patientin 1842 erhielt bei ihrer ersten Transplantation ein Transplantat mit 5 Split-Missmatchen: A2, A29, B44, B58, DR8. Die Anzahl Missmatche auf broad-Ebene beträgt 4 (A2, A29, B58, DR8). Bei Matching mit kreuzreagierenden Antigenen bleiben 2 MM-<sub>creg</sub> übrig: A2 und DR8. Trotz dieser hohen Anzahl an Missmatchen bildete die Patientin keine Antikörper; der LCT war vor und nach Transplantation stets 0%. Die Patientin erhielt vor Transplantation insgesamt 44 Transfusionen. Bei verspäteter Funktionsaufnahme arbeitete die Niere mindestens 3 Jahre lang gut.

## 4 Diskussion

Die Transplantatfunktion hängt von mehreren Spender- und Empfänger-Faktoren ab. Neben klinischen Parametern gehören seitens des Empfängers die Anzahl der Transfusionen, vorherige Transplantationen und die Antikörperdynamik dazu. Die HLA-Kompatibilität allein zeigt vergleichsweise keinen so dominanten Einfluß (67). Zum Nachweis eines signifikanten Unterschiedes sind deshalb größere Fallzahlen notwendig. Opelz konnte in mehreren Multicenter-Studien (68, 69, 70) einen signifikanten Einfluß des Matchgrades auf die Überlebenszeit aufzeigen: mit steigender Anzahl der Mismatche verkürzt sich die Transplantatüberlebenszeit. Auch nach Einführung moderner Immunsuppressiva bleibt eine Abhängigkeit nachweisbar (71). Bei kleineren Fallzahlen kann oft kein Einfluß von HLA-Matching auf die Überlebenszeit gezeigt werden (72, 73).

Programme zur Spender-Empfänger-Auswahl kalkulieren das HLA-Match auf Ebene der split- und broad-Antigene (MM-split bzw. MM-broad). Im untersuchten Patientenkollektiv mit 327 Nierentransplantationen konnte der Einfluß der HLA-Kompatibilität auf den Transplantationserfolg gezeigt werden. Die höchsten Überlebensraten erzielten sogenannte Full-house-Nieren mit 0 Mismatchen. Die schlechteste Funktion zeigten Nieren mit  $\geq 2$  Mismatchen in Form von kürzeren Überlebenszeiten und dem höchsten Anteil an primären Nichtfunktionen. Dieses Ergebnis geht konform mit anderen Arbeiten (74, 75, 76), die ebenfalls zeigen, daß Transplantate mit wenig Mismatchen eine bessere Funktion aufweisen. Der Nachweis eines signifikanten Unterschiedes gelingt in unserer Arbeit aufgrund der relativ kleinen Fallzahlen nicht.

In der vorliegenden Arbeit wurde das „HLA-Matching“ differenzierter betrachtet hinsichtlich des Auflösungsgrades der HLA-Antigene, die dem Match zugrunde liegen. Das Matching auf split-Ebene brachte keinen weiteren Vorteil. Die Patienten des hier betrachteten Kollektivs zeigten keine Immunantwort gegen inkompatible Splitantigene des Spenders. Allerdings sind in der Literatur Fälle beschrieben, bei denen Patienten nach Transplantation Antikörper bildeten, die gegen ein Split des eigenen broad-Antigens gerichtet waren.



Beim Matching auf Ebene der kreuzreagierenden Gruppen (MM-<sub>creg</sub>) entstehen aufgrund der großen Gruppen kompatibler Antigene die meisten Übereinstimmungen (77). Die Mehrzahl der Patienten tolerieren kreuzreagierende Antigene. Allerdings konnten auch Patienten beobachtet werden, die Antikörper gegen kreuzreagierende Antigene bildeten (Patientenbeispiele 1636, 1747 in Tabelle 21-23). Insgesamt betrachtet, reagierten Patienten wesentlich seltener gegen Antigene der eigenen CREG, als gegen Antigene aus einer fremden CREG. Dies geht konform mit Untersuchungen anderer Autoren (78, 79, 80).

In unserem Kollektiv zeigte sich beim Vergleich der Patienten unterschiedlicher MM-<sub>creg</sub>-Anzahl am deutlichsten der Benefit eines guten Matchgrades auf die Transplantatfunktion (Abbildung 3). Ähnlich zu den Ergebnissen von Zafar (81) und Crowe (82) konnten wir ein besseres Outcome der Patienten ohne Mismatch, vor allem in den ersten Jahren, beobachten. Parallel dazu verkürzte sich die Überlebenszeit der transplantierten Niere, je schlechter der Matchgrad war. Der Unterschied in der Überlebenszeit bildete aufgrund der geringen Fallzahl keine Signifikanz. Allerdings erfolgte die Einteilung in CREG-Mismatch-Gruppen retrospektiv bei zunächst HLA-A- und-B-gematchten Patienten. Eine generelle Anwendung des CREG-Matching anstelle des Matching auf HLA-A- und-B-Ebene ist nach Wujciak (83) nicht zu empfehlen, weil ein gutes CREG-Match in den meisten Fällen mit einem schlechten HLA-A- und-B-Match einhergeht. Empfehlenswert ist die zusätzliche Anwendung zum konventionellen (primären) HLA-A- und-B-Matching. Starzl et al (84) zeigte für 1 MM-Nieren (HLA-A+B) mit 0 MM-<sub>creg</sub> eine längere Überlebenszeit als für 1 MM-Nieren (HLA-A+B) mit 1 MM-<sub>creg</sub>. Ähnliche Ergebnisse beschreiben Stobbe et al (85) mit Patienten, die Nieren erhielten mit 1 HLA-A- und-B-MM / 0 HLA-DR-MM. Diese zeigen bei 0-1 MM-<sub>creg</sub> eine signifikant bessere TÜZ als mit >2 MM-<sub>creg</sub>. Insgesamt ist ein deutliches Benefit in der Transplantatüberlebenszeit durch CREG-Matching nicht zu erreichen. Lediglich bei Nieren mit 0-MM-<sub>creg</sub> kann man eine bessere Organfunktion sehen, als bei Nieren mit >0 Mismatchen (86). Eine interessante Alternative liegt in der Definition von akzeptablen Mismatchen auf Grundlage von kreuzreagierenden Gruppen (87). Insbesondere hochsensibilisierte Patienten können hiervon profitieren, da sich der Pool möglicher Spenderorgane vergrößert.

Eine neue Methode stellt das Matching auf Aminosäureebene dar (MM-ast und MM-ia<sup>st</sup>). Unterschiedliche HLA-Antigen haben an mehreren Positionen des Moleküls antigene Aminosäurestrukturen. Dadurch treten eine hohe Anzahl von Aminosäure-Mismatchen auf. In dieser Arbeit wurden deshalb mehrere Aminosäure-Mismatche zu Gruppen zusammengezogen. Ein Unterschied in der TÜZ konnte zwischen den einzelnen Gruppen nicht nachgewiesen werden. Allerdings muß man bedenken, daß einerseits die Fallzahlen pro Mismatch-Gruppe relativ gering waren und außerdem die Kompatibilitätsbestimmung auf Aminosäuren-Ebene retrospektiv erfolgte. Dadurch konnte ein verbessertes Match zwischen Spender und Empfänger nur zufällig zustande kommen. Eine prospektive Studie sollte das Aminosäuren-Matching schon vor der Transplantation zur Spender-Empfänger-Auswahl prüfen. Dadurch würden konkrete Aussagen über eine günstige Beeinflussung möglich werden.

Takemoto et al untersuchten in einer Arbeit ein Matching auf Ebene von Aminosäureepitopen (88). Ein Einfluß auf die Transplantatüberlebenszeit war hier nicht darstellbar. Duquesnoy definierte auf Grundlage des Aminosäuren-Matching akzeptable und nicht-akzeptable Mismatche (89). Er untersuchte in einer retrospektiven Arbeit (90) und in einer Multicenter-Studie (91) hochsensibilisierte Patienten (PRA > 50%). Patienten, die nicht-akzeptable Mismatche erhielten, zeigten eine signifikant kürzere Transplantatüberlebenszeit als Patienten mit akzeptablen Mismatchen. Eine generelle Einteilung von Mismatchen wird deshalb vor Transplantation empfohlen, vor allem bei hochsensibilisierten Patienten.

Das Aminosäure-Matching stellt für die Zukunft einen möglichen Ersatz für das konventionelle HLA-Match dar (92, 93). Dieses Matchprinzip berücksichtigt in höherem Maße die immunologischen Reaktionen der Körperabwehr und den individuellen immunologischen Status eines Transplantatempfängers.

Neben der Histokompatibilität von Organspendern und –empfängern betrachtet diese Auswertung die humorale Immunantwort (HLA-Antikörper-Antwort) der Patienten vor und nach Nierentransplantation.

Durch wiederholte Transfusionen kann eine HLA-Antikörperantwort induziert werden (94). In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, daß Patienten mit mehr als 10 Transfusionen vor TX eine signifikant schlechtere Transplantatüberlebenszeit hatten, als Patienten mit weniger Transfusionen. Wir erklären dies mit einer verstärkten

Antikörperbildung nach Transplantation durch eine erhöhte Transfusionsrate vor Transplantation (Tabelle 1 und 17). Bei Patienten mit weniger als 10 Transfusionen vor Transplantation beobachteten wir eine geringere Antikörperbildung. Es gibt allerdings auch Patienten mit mehr als 10 Transfusionen ohne Antikörperbildung. Diese Unterschiede in der humoralen Immunantwort sind die Basis für die Einteilung der Patienten in die individuellen Reaktionsmuster „low responder“, „responder“ und „high responder“.

Mehrere Arbeiten treffen Aussagen zu Patienten, die wenige (0-10) Transfusionen erhielten. Eine positive Tendenz (nicht signifikant) zeigten Langer et al (95) für Patienten mit 2-5 Transfusionen vor Transplantation. Eine signifikant schlechtere Überlebenszeit beobachteten Terasaki et al (96) bei Patienten ohne Transfusionen vor Transplantation im Vergleich zu Patienten mit 1-10 Transfusionen. Allerdings wurden in dieser Arbeit Patienten mit mehr als 10 Transfusionen nicht in die Bewertung einbezogen. Eine prospektive Studie führten Opelz et al (97) durch. Die Hälfte der Patienten erhielt vor Transplantation insgesamt 3 Transfusionen, die andere Hälfte erhielt keine. Die Patienten ohne Transfusionen zeigten eine signifikant niedrigere Transplantatüberlebenszeit, als Patienten mit Transfusionen vor Transplantation. Auch Hardy et al sahen einen Vorteil durch Transfusionen (98). Im Gegensatz dazu konnten andere Autoren (99, 100) eine verkürzte Transplantatüberlebenszeit für Patienten mit Transfusionen nachweisen. Entscheidend ist die immunologische Reaktion auf Transfusionen. Mariat et al führten eine prospektive Studie (101) mit Transplantierten durch, die vor Transplantation entweder gematchte oder ungematchte Transfusionen (mit HLA-Inkompatibilitäten) erhielten. Sie konnten zeigen, daß die ungematchten Transfusionen zu einer vermehrten HLA-Antikörperbildung führten, und daß diese Patienten eine signifikant schlechtere Transplantatüberlebenszeit aufwiesen.

Auch durch vorhergehende Transplantationen können Patienten sensibilisiert werden in Form einer HLA-Antikörperbildung und zeigen bei Retransplantation eine verstärkte immunologische Reaktion mit vermehrter akuter und chronischer Abstoßung (102). Patienten mit Erst-Transplantation zeigen dementsprechend eine bessere Transplantatfunktion (103). Im hier untersuchten Patientenkollektiv ließ sich nur für die ersten Jahre ein Unterschied nachweisen, im weiteren Verlauf glichen sich die Ergebnisse aneinander an. Wir interpretieren das als erfolgreiches Management dieser

Retransplantationen mittels Spender-Empfänger-Auswahl, immunologisches Monitoring und Therapie. Coupel et al sahen ebenfalls keine Unterschiede bei Erst- und Retransplantationen (104). Entscheidend für die Transplantatfunktion ist nicht primär die Zahl der Transplantation, sondern das Vorhandensein von Antikörpern. So konnten Opelz und Terasaki beim Vergleich von Erst- und Retransplantationen bei fehlenden Antikörpern eine gleich gute Funktion bzw. bei Vorhandensein von Antikörpern eine gleich schlechtere Transplantatfunktion nachweisen (105). Ähnlich differenziert betrachteten Arndorfer et al retransplantierte Patienten (106) und konnten feststellen, daß Patienten mit langlebigen Ersttransplantaten auch eine gute Funktion des Zweittransplantates aufweisen, während Patienten mit einem raschen Ersttransplantatverlust ein höheres Risiko haben, das Zweittransplantat zu verlieren.

Als wesentlicher Parameter für das Transplantatüberleben hat sich in der vorliegenden Auswertung die immunologische Reaktion der Empfänger erwiesen. Unabhängig von verschiedensten äußeren Faktoren kann man durch die Betrachtung der individuellen Antikörperdynamik vor und nach Transplantation eine Prognose für den Langzeitverlauf stellen. Die längsten Funktionszeiten zeigten Patienten, die weder vor noch nach Transplantation Antikörper gegen ihr Transplantat bildeten (Tabelle 19). Ähnlich gut sieht die Transplantatüberlebenszeit bei Patienten mit Antikörpernachweis vor Transplantation aus, bei denen nach Transplantation keine Antikörper mehr nachweisbar waren. Im Vergleich zu Patienten ohne Antikörpernachweis nach Transplantation haben Patienten mit Antikörperbildung in der Frühphase nach Transplantation ein zweifach höheres Risiko für ein Transplantatversagen (Abbildung 8). Die schlechteste Langzeitfunktion beobachteten wir bei Patienten mit spezifischen, gegen Spenderantigene gerichteten Antikörpern. Dies geht konform mit einer Studie von Nanri (107).

Mehrere Studien betrachten den Einfluß von HLA-Antikörpern auf das Transplantatüberleben. Neben den relevanten IgG-Antikörpern werden häufig IgM-Antikörper nachgewiesen, die jedoch keinen Einfluß auf die Organfunktion zeigen (108). Weiterhin kann zwischen HLA-Antikörpern der Klasse I und II unterschieden werden, deren Einfluß oft unterschiedlich bewertet wird (109, 110). Neben dem klassischen HLA-Antikörpernachweis im Lymphozytotoxtest (111) werden sensitivere Methoden eingesetzt, wie z.B. ELISA (112, 113) oder Flowcytometrie (114, 115). Teilweise wird

nur der Antikörperstatus vor Transplantation in die Auswertung einbezogen, teilweise nur der Status nach Transplantation. Je nach Beobachtungszeitraum und Anzahl der Patienten können verschiedene Aussagen getroffen werden. So kann z.B. eine erhöhte Anzahl primär nicht-funktionierender Transplantate bei Patienten mit erhöhtem Antikörperspiegel beobachtet werden (116). Weiterhin können nachgewiesen werden eine verzögerte Funktionsaufnahme (117), vermehrte akute Abstoßungsreaktionen (118, 119, 120), das Auftreten einer chronischen Rejektion (121) und eine verminderte Transplantatüberlebenszeit in Abhängigkeit von der Antikörperbildung (122, 123, 124). In mehreren Arbeiten (125, 126) zeigte sich ein schlechteres Outcome für Patienten mit HLA-Antikörpernachweis vor Transplantation im Vergleich zu Patienten ohne HLA-Antikörpernachweis bzw. einer PRA<10%. Teilweise kann mit steigender Panelreaktivität ein proportionaler Anstieg von Transplantatverlusten beobachtet werden (127). Eine besonders schlechte Überlebenszeit ist nachweisbar für hochsensibilisierte Patienten mit HLA-Antikörpern gegen Klasse I und II vor Transplantation, die eine Niere mit schlechtem Match erhielten (128).

Ähnliche Ergebnisse sind zu beobachten bei Patienten mit Antikörperbildung nach Transplantation. Diese demonstrieren mehr akute und chronische Abstoßungsreaktionen (129, 130) und eine kürzere Transplantatüberlebenszeit (131), als Patienten ohne Antikörperbildung nach Transplantation.

Einige Autoren (132, 133) beziehen Antikörper sowohl vor Transplantation als auch nach Transplantation in die Auswertung ein und sahen mehr Abstoßungsreaktionen und eine kürzere Transplantatüberlebenszeit bei Patienten mit Antikörperbildung.

Andere Arbeiten (134) können keinen Einfluß der Antikörpersituation auf die Transplantatfunktion nachweisen.

Literaturberichte und eigene Erfahrungen zeigen, daß HLA-Antikörper das Transplantatüberleben negativ beeinflussen können, dies aber nicht in jedem Falle tun, selbst, wenn sie gegen den Spender gerichtet sind (Patientenbeispiele 1636, 1571, 1510, 1775 in Tabelle 21-23). Die Ursachen sind sicher multifaktoriell. Sowohl die Qualität des Spenderorgans, der klinische Status des Empfängers, die Art der immunsuppressiven Therapie, als auch die individuelle immunologische Reaktivität des Patienten haben Einfluß auf den Transplantationserfolg. In dieser Arbeit hat sich gezeigt, daß (außer bei O-MM-Transplantationen) weniger der Grad der Histokompatibilität zwischen Spender und Empfänger, als vielmehr die humorale

Immunantwort des Empfängers auf inkompatible HLA-Antigene für Abstoßungsreaktionen verantwortlich sind.

Problematisch im Verlauf sind sogenannte High Responder (135). Diese Patienten zeigen nach Transplantation ein typisches Reaktionsmuster mit frühem Auftreten von DRA mit oligo- bis polyspezifischem Reaktionsmuster auch unter Immunsuppression. Solche Patienten stoßen ihr Transplantat oft schnell ab (136, 137). Hier sollte deshalb möglichst eine Transplantation mit der HLA-Kompatibilität 0 Mismatch oder 0 Mismatch unter Abzug kreuzreagierender Antigene erfolgen, um immunologische Reaktionen möglichst zu minimieren (138). Bei Transplantation einer histokompatiblen Niere zeigen diese Patienten unabhängig vom Antikörperstatus eine gute Organfunktion (139) und erreichen eine ähnlich gute Transplantatlangzeitfunktion, wie nicht-sensibilisierte Patienten (140). Beispielhaft konnte ein solcher Patient im Kapitel 3.5. vorgestellt werden.

Vorteilhaft sind Empfänger, die auf Kontakt mit inkompatiblen Antigenen mit einer eingeschränkten Immunantwort reagieren. Diese sogenannten Low-Responder haben weniger akute und chronische Abstoßungsreaktionen (141, 142) und eine längere Transplantatfunktion (143, 144). Eine Ursache für die erniedrigte Immunantwort könnte in einer Toleranzinduktion liegen (145). Die kann z.B. durch Transfusionen ausgelöst sein, wie in mehreren Arbeiten (146, 147, 148), teilweise an Tiermodellen (149), untersucht wurde. Der Vorteil der Low-Responder ergibt sich einmal aus der Möglichkeit, bewußt HLA-inkompatible Organe zu verpflanzen, die toleriert werden, und zweitens aus der Möglichkeit, die Immunsuppression und die damit verbundenen Nebenwirkungen zu reduzieren (150).

Die Einschätzung der individuellen Antwort der Empfänger ist bisher labordiagnostisch schwierig. Die Messung der Fähigkeit zur zellulären oder humoralen Immunantwort ist nur bei Patienten möglich nach in vivo-Immunisierung. Hierbei sollten sensitive Methoden zum Monitoring von HLA-Antikörpern vor und nach Transplantation eingesetzt werden. Bei HLA-Antikörper positiven Patienten können therapeutische Interventionen, wie z.B. eine Immunabsorption oder Plasmapharese durchgeführt werden.

## 5 Zusammenfassung

Die Bedeutung der HLA-Kompatibilität konnte in dieser Arbeit bestätigt werden. Dabei korreliert das Nierentransplantatüberleben positiv mit dem Grad der Übereinstimmung zwischen Spender und Empfänger. In dieser Arbeit konnte auch gezeigt werden, daß vermehrte Transfusionen und vorhergehende Transplantationen die Organüberlebenszeit deutlich verkürzen. Betrachtet man ganz allgemein das Antikörperverhalten von Rezipienten vor und nach Transplantation, so können vier Antikörpergruppen definiert werden. Die beste Transplantatüberlebenszeit zeigten Patienten ohne Antikörnernachweis sowohl vor als auch nach Transplantation. Ähnlich gut fielen die Ergebnisse bei Patienten aus mit Antikörnernachweis vor Transplantation, die dann unter Immunsuppressiva nach Transplantation nicht mehr nachweisbar waren. Eine deutlich schlechtere Nierenfunktion war nachweisbar bei Patienten mit persistierenden HLA-Antikörpern nach Transplantation, wobei Empfänger mit positivem Antikörnernachweis bereits vor Transplantation eine kürzere Überlebenszeit zeigten, als Patienten, die erst nach Transplantation Antikörper bildeten.

Diese Arbeit konnte vor allem zeigen, daß die Sensibilisierung der Transplantatempfänger die wesentliche immunologische Rolle für den Transplantationserfolg spielt. Aufgrund der klinischen Relevanz empfehlen wir ein intensives Antikörperscreening vor Transplantation und ein Monitoring nach Transplantation. Man gewinnt Informationen zum individuellen Antikörperverhalten, die es ermöglichen, eine auf den Patienten abgestimmte Therapie anzubieten. So kann man einerseits bekannten „Low Respondern“ eine Niere mit geringer Gewebeübereinstimmung einpflanzen, die gut akzeptiert wird. Andererseits können aufgrund von Vorbefunden verbotene Antigene und erlaubte Mismatche definiert werden, die das Spenderangebot sinnvoll erweitern bzw. eingrenzen. Und schließlich können „High Responder“ definiert werden, die zu einer guten Transplantatfunktion eine maximal hohe Gewebeübereinstimmung benötigen.

Unabhängig vom individuellen Antikörperstatus sollten generell Sensibilisierungen möglichst vermieden werden. Als Sensibilisierungsquelle dienen einerseits Transfusionen. Mit Einführung des Erythropoetin und Umstellung auf leukozytendepletierte Erythrozytenkonzentrate und Plasmen konnte hier eine gute Basis geschaffen werden. Andererseits führen auch Transplantationen zur

Sensibilisierung. Da heutzutage die Anzahl der Patienten, die eine wiederholte Transplantation erhalten, zunimmt, sollte eine gute Histokompatibilität auch bei Ersttransplantation von nicht-sensibilisierten Patienten angestrebt werden.

Standard für das Matching ist zur Zeit die Kalkulation von breiten und Split-Spezifitäten der HLA-Antigene. In Zukunft sollte das Matching noch detaillierter auf Ebene von Aminosäureunterschieden erfolgen. Damit werden die molekularen Unterschiede der HLA-Antigene berücksichtigt, die letztendlich zur HLA-Antikörperantwort führen. Für immunologische Risikopatienten (Retransplantierte, Patienten mit Immunisierung durch Transfusionen und Schwangerschaften) sollte eine molekulargenetische HLA-Typisierung erfolgen. Zusammen mit Informationen aus der HLA-Antikörperdiagnostik wird es dann möglich, akzeptierte und zu vermeidende HLA-Inkompatibilitäten zu definieren. Für hochimmunisierte Patienten wird dieses Verfahren in einigen Zentren bereits angewandt. Die Erweiterung auf alle sensibilisierten Patienten ist zu empfehlen.



## 6 Literaturverzeichnis

1. Kirste, G.: Stand und Entwicklung der Nierentransplantation  
Zentralbl Chir 118: 113-117 (1993)
2. May, G.: Gegenwart und Perspektiven der Nierentransplantation  
Z-Gesamte-Inn-Med 41: 294-297 (1986)
3. Lütkes, P., Franke, G., Witzke, O., Zimmermann, U., Kohnle, M., Philipp, T., Heemann, U.: Lebensqualität nach Nierentransplantation. Einfluß neuer immunsuppressiver Maßnahmen.  
Zentralbl-Chir. 124: 90-94 (1999)
4. Christensen, A.J., Holman Jr., J.M., Turner, C.W., Smith, T.W., Grant, M.K., DeVault Jr., G.A.: A Prospective Study of Quality of Life in End-Stage Renal Disease: Effects of Cadaveric Renal Transplantation  
Clin. Transplantation 5: 40-47 (1991)
5. Linker, H.: Langzeitprognose nach Nierentransplantation  
Versicherungsmedizin 51: 69-70 (1999)
6. Yoshimura,., Oka, T., Nakane, Y., Aikawa, I., Okamoto, M., Akioka, K., Nakamura, K., Ushigome, H., Kadotani,., Ohmori, Y.: Long-Term Results and Complications of Living Related Kidney Transplantation in a Single Center  
Transplant-Proc. 34: 1675-1677 (2002)
7. Howard, R.J., Reed, A.I., Hemming, A.W., Van der Werf, W.J., Patton, P.R., Pfaff, W.W., Srinivas, T.R., Scornik, J.C.: Graft Loss and Death: Changing Causes After Kidney Transplantation  
Transplant-Proc 33: 3416 (2001)
8. Tan, B.H.: Infections in Transplant Recipients in Developing Countries  
Transplant-Proc. 32: 1501-1502 (2000)
9. Ossareh, S., Ghods, A.J.: Results of Renal Transplantation in the Elderly: Single Center Experience  
Transplant-Proc. 34: 2068-2069 (2002)

10. Frei, U., Schindler, R.: Probleme im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation. Internist 36: 263-269 (1995)
11. Ivens, K., Aker, S., Grabensee, B., Heering, P.: Inzidenz von Risikofaktoren und kardiovaskulären Komplikationen bei Patienten nach Nierentransplantation Med-Klin. 94: 478-84 (1999)
12. Schindler, R., Schneider, U., Frei, U.: Die kardiale Situation des Nierentransplantierten Nieren- und Hochdruckkrankheiten 29: 440-444 (2000)
13. Fabrega, A., Matas, A.J., Payne, W.D., Fryd, D.S., Dunn, D.L., Sutherland, D.E.R., Najarian, J.S.: Ten- to 20-year follow-up of 123 consecutive HLA-identical living-related kidney transplants from the pre-cyclosporine era Clin Transplantation 4: 142-152 (1990)
14. Kozłowska-Boszek, B., Lao, M., Gaciong, Z., Sicinska, J., Durlik, M., Morzycka, M., Szmidt, J., Rowinski, W.: Chronic Rejection as a Risk Factor for Deterioration of Renal Allograft Function Following Pregnancy Transplant-Proc. 29: 1522-1523 (1997)
15. Margreiter, R.: Die Entwicklung der Nierentransplantation Nieren und Hochdruckkrankheiten 32: 274-279 (2003)
16. Schmourer, R.L.: Immunosuppressive Therapies for the Twenty-First Century Transplant-Proc. 32: 1463-1467 (2000)
17. Tarantino, A., Montagnino, G., Cesana, B., Berardinelli, L., Passerini, P., Campise, M., Aroldi, A., Ponticelli, C.: Renal Transplantation From Older Donors Transplant-Proc. 33: 3769-3770 (2001)
18. Friedrich, J., Albrecht, K.H., Claus, M., Eigler, F.W.: Einfluß von Spender- und Empfängeralter auf die Ergebnisse der Nierentransplantation Dtsch-Med-Wochenschr. 14: 467-471 (1995)
19. Sancho, A., Crespo, J.F., Gorriz, J.L., Gavela, E., Cano, A., Pallardo, L.M.: Age as a Risk Factor in Renal Transplantation Transplant-Proc. 34: 355 (2002)

20. Kyllönen, L., Koskimies, S., Salmela, K.: Renal Transplant Recipients With Graft Survival Longer Than 20 Years: Report on 107 Cases  
Transplant-Proc. 33: 2444-2445 (2001)
21. Meier-Kriesche, H.-U., Ojo, A.O., Arndorfer, J.A., Port, F.K., Magee, J.C., Leichtmann, A.B., Punch, J.D., Kaplan, B.: Recipient Age as an Independent Risk Factor for Chronic Renal Allograft Failure  
Transplant-Proc. 33: 1113-1114 (2001)
22. Herrero, J.C., Gutiérrez, E., Martínez, A., González, E., Morales, E., Munoz, M.A., Valentín, M., Bueno, B., Praga, M., Hernández, E., Morales, J.M., Rodicio, J.L., Andrés, A.: Results of Kidney Transplantation in Recipients Over 70 Years of Age: Experience at a Single Center  
Transplant-Proc. 35: 1675-1676 (2003)
23. Andres, A., Herrero, J.C., Gonzales, E., Morales, E., Morales, J.M., Diaz, R., Polo, G., Leiva, O., Rodicio, J.L., Praga, M.: Long-Term Results of Renal Transplantation in Elderly Cadaver Donor Recipients 65 Years Old or Older  
Transplant-Proc. 34: 356-357 (2002)
24. Wilms, H., Kirste, G., Hörl, W.H., Schollmeyer, P., Farthmann, E.H.: 20 Jahre Nierentransplantation – Erfahrungen eines Klinikums  
Fortschr-Med 20: 415-418 (1991)
25. Mathew, T.H., McDonald, S.P., Russ, G.R.: Donor and Recipient Risk Factors and Choice of Immunosuppression Determine Long-Term Outcome in Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 33: 3400-3402 (2001)
26. Sarparanta, T., Höckerstedt, K., Ahonen, J., Eklund, B., Salmela, K., Petterson, E., Koskimies, S., von Willebrand, E.: The Effect of Long Cold Ischemia Time on Primary and Secondary Cadaver Renal Allografts  
Transplant-Proc. 18: 80-83 (1986)

27. Lam, M.F., Li, F.K., Choy, B.Y., Tang, S., Lo, W.K., Lui, S.L., Chu, S.M., Tam, P.C., Chan, T.M., Lai, K.N.: The Impact of the Establishment of a Multiorgan Transplantation Program on Cold Ischemia Time and Delayed Graft Function in Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 32: 1611-1612 (2000)
28. Mota, A., Figueiredo, A., Cunha, M.F.X., Bastos, M., Pratas, J., Furtado, L.: Risk Factors for Acute Rejection in 806 Cyclosporin-Treated Renal Transplants: A Multivariate Analysis  
Transplant-Proc. 35: 1061-1063 (2003)
29. Degawa, H., Matsuno, N., Iwamoto, H., Hama, K., Nakamura, Y., Narumi, Y., Kikuchi, K., Uchiyama, M., Kozaki, K., Nagao, T.: Primary Nonfunctioning Grafts in Cadaveric Kidney Transplantation  
Transplant-Proc. 32: 1903-1904 (2000)
30. Sienko, J., Wisniewska, M., Ostrowski, M., Ciechanowski, K., Safranow, K., Chudyk, A., Fronczyk, A., Rozanski, J., Kaminski, M., Sulikowski, T., Romanowski, M., Pabisiak, K., Paczkowski, M., Mizerski, A.: Impact of Selected Factors on Early Graft Function in Patients After Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 35: 2167-2169 (2003)
31. Arrazola, L., Sozen, H., Humar, A., Papalois, V., Uknis, M., Matas, A.J.: Both Immunologic and Nonimmunologic Factors are Risks for Long-Term Graft Survival – A Multivariate Analysis  
Transplant-Proc. 32: 1831 (2000)
32. Sanfilippo, F., Vaughn, W.K., Bollinger, R.R., Spees, E.K.: Comparative Effects of Pregnancy, Transfusion, and prior Graft Rejection on Sensitization and Renal Transplant Results  
Transplantation 34: 360-366 (1982)
33. Iwaki, Y., Cecka, J.M., Terasaki, P.I.: The Transfusion Effect in Cadaver Kidney Transplants – Yes or No  
Transplantation 49: 56-59 (1990)

34. Miura, S., Okazaki, H., Sato, T., Amada, N., Ohashi, Y., Sato, K.: Long-Term Results of Spousal Renal Donor Transplants With Donor-Specific Blood Transfusions  
Transplant Proc. 33: 3417-3419 (2001)
35. Takemoto, S.K., Bradley, B.A., Gjertson, D.W., Cho, Y.W., Cecka, J.M.: Pregnancy: A Two-Edged Sword  
Transplant-Proc. 33: 471-472 (2001)
36. Deierhoi, M.H., Barger, B.O., Hudson, S.L., Shroyer, T.W., Diethelm, A.G.: The Effect of Erythropoietin and Blood Transfusions on Highly Sensitized Patients on a Single Cadaver Renal Allograft Waiting List  
Transplantation 53: 363-368 (1992)
37. McKenna, R.M., Takemoto, S.K., Terasaki, P.I.: Anti-HLA Antibodies after solid Organ Transplantation  
Transplantation 69: 319-326 (2000)
38. Kokado, Y., Takahara, S., Hatori, M., Ichimaru, , I., Wang, J.D., Miki, T., Okuyama, A.: Acute Rejection Episodes Predict Long-Term Renal Transplantation Survival  
Transplant-Proc. 29: 1537-1540 (1997)
39. Castilho, C., Piovesan, F., Michelon, T., Seelig, D., Pozza, R., Santos, A.F., Bittar, A.E., Keitel, E., Goldani, J.C., Neumann, J., Garcia, V.D.: Primary Nonfunctioning Graft in Cadaveric Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 33: 3785-3786 (2001)
40. Speiser, D.E., Frick, T.W., Goumaz, C., Opelz, G., Jeannet, M.: Immunologische Aspekte der Nierentransplantation in der Schweiz 1981-1992  
Schweiz Med Wochenschr 125: 1573-1582 (1995)
41. Gjertson, D.W., Terasaki, P.I.: The Large Center Variation in Half-Lives of Kidney Transplants  
Transplantation 53: 357-362 (1992)

42. Briganti, E.M., Wolfe, R., Russ, G.R., Eris, J.M., Walker, R.G., McNeil, J.J.: Graft loss following renal transplantation in Australia: is there a centre effect? *Nephrol Dial Transplant* 17: 1099-1104 (2002)
43. Kerman, R.H., Kimball, P.M., van Buren, C.T., Lewis, R.M., Kahan, B.D.: Possible Contribution of Pretransplant Immune Responder Status to Renal Allograft Survival Differences of Black versus White Recipients *Transplantation* 51: 338-342 (1991)
44. Scantlebury, V., Gjertson, D., Eliasziw, M., Terasaki, P., Fung, J., Shapiro, R., Donner, A., Starzl, T.E.: Influence of HLA and CREG Matching in African-American Primary Cadaver Kidney Recipients: UNOS 1991-1995 *Transplant-Proc.* 29: 3733-3736 (1997)
45. Opelz, G., Mytilineos, J., Scherer, S., Schwarz, V.: Clinical Implications of DNA Typing in Organ Transplantation *Transplant-Proc.* 29: 1524-1527 (1997)
46. Meester, J., Persijn, G., Wujciak, T., Opelz, G., Vanrenterghem, Y.: The new Eurotransplant kidney allocation System *Transplantation* 66: 1154-1159 (1998)
47. Wujciak, T., Opelz, G.: Matchability as an Important Factor for Kidney Allocation According to the HLA Match *Transplant-Proc.* 29: 1403-1405 (1997)
48. Persijn, G.G., Smits, J.M.A., Smith, M., Frei, U.: Five-Year Experience With the New Eurotransplant Kidney Allocation System, 1996 to 2001 *Transplant-Proc.* 34: 3072-3074 (2002)
49. Voiculescu, A., Ivens, K., Sandmann, W., Grabensee, B.: Lebendnierenspende und -transplantation. Hohe Transplantatüberlebensraten bei kalkulierbarem Risiko *Kliniker* 32: 355-359 (2003)

50. Hillebrand, G.F., Theodorakis, J., Illner, W.D., Stangl, M., Ebeling, F., Gutmann, Th., Schneewind, K.A., Land, W.: Lebendspende bei Nierentransplantation – Renaissance durch nicht verwandte Spender?  
MMW-Fortschr.Med. 42: 798-799 (2000)
51. Cecka, J.M., Terasaki, P.I.: Living Donor Kidney Transplants: Superior Success Rates Despite Histoincompatibilities  
Transplant-Proc. 29: 203 (1997)
52. Alfani, D., Pretagostini, R., Rossi, M., Poli, L., Bruzzzone, P., Colonello, M., De Simone, P., Berloco, P., Persijn, G., Smits, J., Cortesini, R.: Living Unrelated Kidney Transplantation: A 12-Year Single Center Experience  
Transplant-Proc. 29: 191-194 (1997)
53. Duquesnoy, R.J.: HLAMatchmaker: A molecularly based Algorithm for Histocompatibility Determination. I. Description of the Algorithm.  
Hum-Immunol. 63: 339-352 (2002)
54. Duquesnoy, R.J., Marrari, M.: HLAMatchmaker: A molecularly based Algorithm for Histocompatibility Determination. II. Verification of the Algorithm and Determination of the relative immunogenicity of amino acid triplet-defined epitopes.  
Hum-Immunol. 63: 353-363 (2002)
55. Duquesnoy, R.J.: HLAMatchmaker: A Molecularly Based Donor Selection Algorithm for Highly Alloimmunized Patients  
Transplant-Proc. 33: 493-497 (2001)
56. Duquesnoy, R.J.: Is Histocompatibility Testing Needed for Composite Tissue Transplantation?  
Transplant-Proc. 30: 2724-2728 (1998)
57. Terasaki, P.I., McClelland, J.D., Park, M.S., McCurdy, B.: Microdroplet Lymphocyte Cytotoxicity Test; In: Ray, J.G., Hare, D.B., Pedersen, P.D., Kayhoe, D.E. (Eds.)  
Manual of Tissue Typing Techniques. DHEW Publication no. (NIH) 75-545, p. 67-74 (1974)

58. Moldenhauer, A., Kohlhaus, R., Salama, A.: An Extended Lymphocytotoxicity Test for Patients Treated with Lymphocytotoxic Antibodies  
Vox-Sang. 78: 250-253 (2000)
59. Reddy, K.S., Clark, K.R., Cavanagh, G., Forsythe, J.L.R., Proud, G., Taylor, R.M.R.: Successfull Renal Transplantation With a Positive T-Cell Cross Match Caused by IgM Antibodies  
Transplant Proc. 27: 1042-1043 (1995)
60. Wonigeit, K.: Immunsuppression bei Organtransplantation  
Internist 37: 229-239 (1996)
61. May, G.: Immunsuppression und Abstoßungsbehandlung nach Nierentransplantation  
Urologe 33: 365-369 (1994)
62. Kaden, J., Strobelt, V., May, G.: Short and Long-Term Results after Pretransplant High-Dose Single ATG-Fresenius Bolus in Cadaveric Kidney Transplantation  
Transplant-Proc. 30: 4011-4014 (1998)
63. Oesterwitz, H., May, G., Mueller, P., Strobelt, V., Seeger, W., Seibt, F., Horlbeck, R., Hansen, Ch.: Vierfach-Immunsuppression bei präsensibilisierten Patienten allogener Leichennierentransplantate  
Z-Urol-Nephrol. 83: 1-8 (1990)
64. Kaden, J., Strobelt, V., Oesterwitz, H., Groth, J., May, G., Eichler, C.: Monitoring of Renal Allograft Rejection with Fine Needle Aspiration Biopsy and Serum C-Reactive Protein Determinations  
Transplant-Proc. 19: 1657 (1987)
65. Hanssen, Ch., Müller, P., Seibt, F., Oesterwitz, H., May, G., Strobelt, V., Kaden, J., Ditscherlein, G., Scholz, D.: Einsatz von OKT-3 bei der Rejektionsbehandlung nach Nierentransplantation  
Z. Urol. Nephrol. 83: 165-170 (1990)



66. Rodey, G.E., Neylan, J.F., Whelchel, J.D., Revels, K.W., Bray, R.A.: Epitope Specificity of HLA Class I Alloantibodies – 1. Frequency Analysis of Antibodies to Private versus Public Specificities in Potential Transplant Recipients  
Hum-Immunol. 39: 272-280 (1994)
67. Brunkhorst, R., Schlitt, H.J.: Nierentransplantation – Indikationen, Ergebnisse, Vor- und Nachsorge  
Internist 37: 264-271 (1996)
68. Opelz, G., Wujciak, T., Back, D., Mytilineos, J., Schwarz, V., Albrecht, G.: Einfluß der HLA-Kompatibilität auf die Nierentransplantation  
Infusionsther-Transfusionsmed. 21: 198-202 (1994)
69. Opelz, G.: Factors Influencing Long-Term Graft Loss  
Transplant-Proc. 32: 647-649 (2000)
70. Opelz, G., Wujciak, T., Döhler, B.: Is HLA Matching Worth the Effort?  
Transplant-Proc. 31: 717-720 (1999)
71. Opelz, G.: New Immunosuppressants and HLA Matching  
Transplant-Proc. 33: 467-468 (2001)
72. Klehr, H.U., Jacobs, U., Miersch, W.D., Molitor, D.: Vergleich der Nierentransplantation mit und ohne Berücksichtigung der HLA-Typisierung  
Dtsch.med.Wochenschr. 121: 434-441 (1996)
73. Klein, T., Shapira, Z., Bar Nathan, N., Shaharabani, E., Or, H., Zakai, C., Shabtei, E., Yussim, A.: Lack of Correlation Between HLA Match and Long-Term Survival in Living Donor Kidney Transplantation  
Transplant-Proc. 32: 692-693 (2000)
74. Hata, Y., Cecka, M., Takemoto, S., Ozawa, M., Cho, Y., Terasaki, P.I.: Effects of changes in the criteria for nationally shared kidney transplants for HLA-matched Patients  
Transplantation 65: 208-212 (1998)

75. Terasaki, P.I., Cho, Y., Takemoto, S., Cecka, M., Gjertson, D.: Twenty-Year Follow-up on the Effect of HLA Matching on Kidney Transplant Survival and Prediction of Future Twenty-Year Survival  
Transplant-Proc. 28: 1144-1145 (1996)
76. Takemoto, S., Cecka, J.M., Gjertson, D.W., Terasaki, P.I.: Six-Antigen-Matched Transplants. Causes of Failure  
Transplantation 55: 1005-1008 (1993)
77. Lee, P.C., Lee, P.H., Shaw, C.K., Takemoto, S.K., Gjertson, D.W., Siau, P.A., Terasaki, P.I.: HLA Epitopes for Kidney Allocation  
Transplant-Proc. 30: 3496-3497 (1998)
78. Papassavas, A.C., Iniotaki-Theodoraki, A., Boletis, J., Kostakis, A., Stavropoulos-Giokas, C.: Development of Anti-HLA-Antibodies Against Intra-CREG-Mismatches in Renal Transplant Recipients  
Transplant-Proc. 31: 757-759 (1999)
79. Fernandez-Fresnedo, G., Pastor, J.M., Ruiz, J.C., Cotorruelo, J.G., Setien, M.A., Lopez-Hoyos, M., Arias, M.: Differences in Anti-CREG Antibody Formation between Transplanted and Nontransplanted Renal Patients  
Transplantation 67: 1188-1190 (1999)
80. Rodey, G.E., Revels, K., Fuller, T.C.: Epitope Specificity of HLA Class I Alloantibodies II. Stability of Cross-Reactive Group Antibody Patterns over extended Time Periods  
Transplantation 63: 885-893 (1997)
81. Zafar, M.N., Abbas, K., Muzaffer, R., Hafiz, S., Hussain, Z., Naqvi, A., Rizvi, S.A.: Impact of CREG Matching on Renal Allograft Survival in One Haplotype Matched Transplants  
Transplant-Proc. 32: 1838 (2000)
82. Crowe, D.O.: The effect of cross-reactive epitope group matching on allocation and sensitization  
Clin Transplant 17 (*Suppl. 9*): 13-16 (2003)

83. Wujciak, T., Opelz, G.: Evaluation of HLA-Matching for CREG Antigens in Europe Transplantation 68: 1097-1099 (1999)
84. Starzl, T.E., Eliasziw, M., Gjertson, D., Terasaki, P.I., Fung, J.J., Trucco, M., Martell, J., McMichael, J., Scantlebury, V., Shapiro, R., Donner, A.: HLA and Cross-Reactive Antigen Group Matching for Cadaver Kidney Allocation Transplantation 64: 983-991 (1997)
85. Stobbe, I., Van Der Meer-Prins, E.M.W., De Lange, P., Oudshoorn, M., De Meester, J., Doxiadis, I.I.N., Claas, F.H.J.: Cross-Reactive Group Matching does not lead to a better Allocation and Survival of Donor Kidneys Transplantation 70: 157-161 (2000)
86. Thompson, J., Thacker, L., Takemoto, S.: CREG Matching for First Kidney Transplants Performed by SEOPF Centers Between October 1987 and September 1995: An Analysis of Outcome and Prospective Benefit Transplant-Proc. 29: 1435-1438 (1997)
87. Papassavas, A.C., Stavropoulos-Giokas, C., Boletis, J., Iniotaki-Theodoraki, A., Ioannou, S., Stravoskoufi, P., Kostakis, A.: Epitope Analysis of the HLA Class I Specific Antibodies: A Useful Tool for the Detection of the Acceptable Mismatches for Highly Sensitized Patients Transplant-Proc. 34: 2053-2055 (2002)
88. Takemoto, S., Terasaki, P.I., Park, M.S., Clark, B.D.: Effect of Mismatching Serologically Defined Residues on Kidney Transplant Survival Transplant-Proc. 24: 1266-1268 (1992)
89. Duquesnoy, R.J., White, L.T., Iwaki, Y., Vanek, M.: Multiscreen Analysis of High PRA Sera for Antibodies Towards Public and Private Class I Antigens: Implications for Computer-Predicted Acceptable Donors for Kidney Transplant Candidates Transplant-Proc. 23: 387-388 (1991)

90. Duquesnoy, R.J., White, L.T., Fierst, J.W., Vanek, M., Banner, B.F., Iwaki, Y., Starzl, T.E.: Multiscreen Serum Analysis of Highly Sensitized Renal Dialysis Patients for Antibodies Toward Public and Private Class I HLA Determinants Transplantation 50: 427-437 (1990)
91. Duquesnoy, R.J., Marrari, M.: Determination of HLA-A,B Residue Mismatch Acceptability for Kidneys Transplanted into Highly Sensitized Patients Transplantation 63: 1743-1751 (1997)
92. Terasaki, P.I., Takemoto, S., Park, M.S., Cecka, J.M., Mickey, M.R.: Molecular HLA Matching Transplant-Proc. 23: 365-367 (1991)
93. Takemoto, S., Terasaki, P.I.: HLA Compatibility can be Predicted by Matching Only Three Residues with Outward Oriented Sidechains Transplant-Proc. 28: 1264-1266 (1996)
94. Adib, M., Abkar Shahnazar, E.: Evaluation of Antibody Synthesis Due to Blood Transfusion in 314 Patients From the Isfahan (Iran) Transplantation Center Transplant-Proc. 32: 598 (2000)
95. Langer, K., Buchholz, B., Raidt, H., Graefe, U., Lison, A.-E.: Langzeitergebnisse nach Nierentransplantation Med-Klin. 85: 637-642 (1990)
96. Terasaki, P.I., Cecka, J.M., Gjertson, D.W., Takemoto, S.: High Survival Rates of Kidney Transplants from Spousal and Living Unrelated Donors N-Engl-J-Med. 333: 333-336 (1995)
97. Opelz, G., Vanrenterghem, Y., Kirste, G., Gray, D.W.R., Horsburgh, T., Lachance, J.-G., Largiader, F., Lange, H., Vujaklija-Stipanovic, K., Alvarez-Grande, J., Schott, W., Hoyer, J., Schnuelle, P., Descoeudres, C., Ruder, H., Wujciak, T., Schwarz, V.: Prospective Evaluation of Pretransplant Blood Transfusions in Cadaver Kidney Recipients Transplantation 63: 964-967 (1997)

98. Hardy, M.A., Reed, E., Suciu-Foca, N.: Antiidiotypic antibodies and pretreatment with blood transfusions in organ transplantation  
Clin Transplantation (*Spec. issue*) 5: 501-504 (1991)
99. Dewar, P.J., Murray, S., Wilkinson, R., Elliott, R.W., Ward, M.K., Proud, G., Taylor, R.M.R.: A New Finding Relating to Transfusion and Renal Transplants Transplantation 29: 379-380 (1980)
100. Heise, E.R., Thacker, L.R., MacQueen, J.M., Peters, T.G.: Repeated HLA mismatches and second renal graft survival in centers of the South-eastern Organ Procurement Foundation  
Clin Transplantation 10: 579-585 (1996)
101. Mariat, C., Alamartine, E., De Filippis, J.P., Deprele, C., Le Petit, J.C., Goure, D., Berthoux, F.: Effect of HLA Semi-Identical Pretransplant Blood Transfusion on Renal Allograft Outcome  
Transplant-Proc. 32: 381-383 (2000)
102. Fernandez-Fresnedo, G., Pastor, J.M., Lopez-Hoyos, M., Ruiz, J.C., Zubimendi, J.A., Gonzalez-Cotorruelo, J., Rodrigo, E., De Francisco, A.L.M., Arias, M.: Relationship of donor-specific class-I anti-HLA antibodies detected by ELISA after kidney transplantation on the development of acute rejection and graft survival  
Nephrol Dial Transplant 18: 990-995 (2003)
103. Doxiadis, I.I.N., de Lange, P., D'Amato, J., de Meester, J., Schreuder, G.M.T., Claas, F.H.J.: Repeated HLA Mismatches in Cadaveric Renal Transplantation: Is It Safe to Transplant?  
Transplant-Proc. 29: 1408-1409 (1997)
104. Coupel, S., Giral-Classe, M., Karam, G., Morcet, J.F., Dantal, J., Cantarovich, D., Blanco, G., Bignon, J.D., Daguin, P., Souillou, J.P., Hourmant, M.: Ten-year survival of second kidney transplants : Impact of immunologic factors and renal function at 12 months  
Kidney Int 64: 674-680 (2003)

105. Opelz, G., Terasaki, P.I.: Second Kidney Transplants and Presensitization  
Transplant-Proc. 4: 743-748 (1972)
106. Arndorfer, J.A., Meier-Kriesche, H.U., Ojo, A.O., Gruber, S.A., Cibrik, D.M., Lake, K.D., Kaplan, B., Leichtman, A.B.: Time to First Graft Loss as a Risk Factor for Second Renal Allograft Loss  
Transplant-Proc. 33: 1188-1189 (2001)
107. Nanri,., Tanabe, K., Ishida, H., Tokumoto, T., Shinmura, H., Toma, H.: Poor Graft Survival in Patients Historically Positive for Antidonator Antibody After Living Related Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 34: 1583 (2002)
108. Torrecilhas, A.C.T., Medina, J.O.P., Panajotopoulos, N., Moura, L.A.R., Gerbase-DeLima, M.: Detection and Clinical Significance of Lymphocytotoxic Antibodies Following Renal Transplantation  
Transplant-Proc. 34: 482-483 (2002)
109. Worthington, J.E., Martin, S., Dyer, P.A., Johnson, R.W.G.: An Association Between Posttransplant Antibody Production and Renal Transplant Rejection  
Transplant-Proc. 33: 475-476 (2001)
110. Piazza, A., Poggi, E., Borrelli, L., Valeri, M., Buonomo, O., Servetti, S., Adorno, D., Casciani, C.U.: Relevance of Posttransplant HLA Class I and Class II Antibodies on Renal Graft Outcome  
Transplant-Proc. 33: 478-480 (2001)
111. Goulmy, E., Stijnen, T., Groenewoud, A.F., Persijn, G.G., Blokland, E., Pool, J., Paul, L.C., Van Rood, J.J.: Renal Transplant Patients Monitored by the Cell-Mediated Lympholysis Assay  
Transplantation 48: 559-563 (1989)
112. Schönemann, C., Groth, J., Leverenz, S., May, G.: HLA Class I and II Antibodies – Monitoring Before and After Kidney Transplantation and Their Clinical Relevance  
Transplantation 65: 1519-1522 (1998)

113. Suberbielle-Boissel, C., Legendre, C., Meunier, D., Kreis, H., Charron, D., Raffoux, C.: Anti-HLA Sensitization Against Graft Specificities After Kidney Transplantation : Use of PRA-Stat ELISA  
Transplant-Proc. 32: 418 (2000)
114. Norman, P.J., Harmer, A.W., Koffman, C.G., Vaughan, R.W.: Presence of IgG HLA Antibodies in Patients with Long-Surviving Renal Allografts  
Transplant-Proc. 27: 999-1000 (1995)
115. Christiaans, M., van den Berg-Loonen, E., Ten Haft, A., Nieman, F., van Hooff, J.: Effect of Flow Cytometry, Complement-Dependent Cytotoxicity, and Auto Cross Match on Cadaveric Renal Transplant Outcome  
Transplant-Proc. 27: 1028-1030 (1995)
116. Vaidya, S., Orchard, P., Haneke, R., Fish, J.: Primary Nonfunction and Preformed Anti-HLA Antibodies  
Transplant-Proc. 27: 1033-1035 (1995)
117. Guttman, R.D.: Delayed Graft Function, Rejection, and Long-Term Prognosis  
Transplant-Proc. 32: 1453 (2000)
118. Smit, J.A., Stark, J.H., Margolius, L., Thomson, P., Botha, J.R., Meyers, A.M., Myburgh, J.A.: Preformed Antibodies in Predicting Clinical Renal Graft Outcome  
Transplant-Proc. 23: 413-414 (1991)
119. Kandaswamy, R., Gillingham, K., Humar, A., Payne, W.D., Dunn, D.L., Sutherland, D.E.R., Najarian, J.S., Matas, A.J.: Impact of HLA-ABDR Match on Chronic Rejection in Kidney Transplants  
Transplant-Proc. 33: 1292 (2001)
120. Kandaswamy, R., Humar, A., Payne, W.D., Dunn, D.L., Sutherland, D.E.R., Matas, A.J.: Risk Factors for Kidney Transplant Acute Rejection: A Multivariate Analysis  
Transplant-Proc. 33: 1112 (2001)

121. Mota, A., Figueiredo, A., Macario, F., Cunha, F.X., Freitas, L., Parada, B., Bastos, C., Furtado, L.: Risk Factors for Chronic Graft Dysfunction in 918 Renal Transplants  
Transplant-Proc. 35: 1064-1065 (2003)
122. Fernandez-Fresnedo, G., Pastor, J.M., Lopez-Hoyos, M., de Francisco, A.L.M., Rodrigo, E., Cotorruelo, J.G., Zubimendi, J.A., Ruiz, J.C., Pinera, C., Herraiz, I., Arias, M.: Clinical Relevance of Posttransplantation HLA Antibody Monitoring by ELISA  
Transplant-Proc. 35: 701 (2003)
123. Al-Hussein, K.A., Shenton, B.K., Bell, A., Talbot, D., Clark, K.R., Rigg, K.M., Forsythe, J.L.R., Proud, G., Taylor, R.M.R.: Characterization of donor-directed antibody class in the post-transplant period using flow cytometry in renal transplantation  
Transpl Int. 7: 182-189 (1994)
124. Sengar, D.P.S., Couture, R.A., Bell, R.C., Lazarovits, A.I., Jindal, S.L.: Deleterious effect of T- and B-cell panel antibodies and donor-specific B-cell crossmatches on cadaveric renal allograft survival  
Clin Transplantation 4: 112-116 (1990)
125. Kerman, R.H., Susskind, B., Buelow, R., Regan, J., Pouletty, P., Williams, J., Gerolami, K., Kerman, D.H., Katz, S.M., Van Buren, C.T., Kahan, B.D.: Correlation of ELISA-Detected IgG and IgA Anti-HLA Antibodies in Pretransplant sera with renal allograft Rejection  
Transplantation 62: 201-205 (1996)
126. Lavee, J., Kormos, R.L., Duquesnoy, R.J., Zerbe, T.R., Armitage, J.M., Vanek, M., Hardesty, R.L., Griffith, B.P.: Influence of Panel-reactive Antibody and Lymphocytotoxic Crossmatch on Survival after Heart Transplantation  
J-Heart-Lung-Transplant. 6: 921-929 (1991)
127. Monteiro, F., Mineiro, C., Rodrigues, H., de Paula, F.J., Kalil, J.: Pretransplant and Posttransplant Monitoring of Anti-HLA Class I IgG1 Antibodies by ELISA Identifies Patients at High Risk of Graft Loss  
Transplant-Proc. 29: 1433-1434 (1997)



128. Süsal, C., Opelz, G.: Kidney Graft Failure and Presensitization against HLA Class I and Class II Antigens  
Transplantation 73: 1269-1273 (2002)
129. Piazza, A., Torlone, N., Valeri, M., Poggi, E., Monaco, P.I., Provenzani, L., Tisone, G., Adorno, D., Casciani, C.U.: Antidonor-HLA Antibodies and Soluble HLA Antigens after Kidney Transplant  
Transplant-Proc. 25: 3279-3280 (1993)
130. Buchler, M., Al Najjar, A., Guerraoui, A., Valentin, J.F., Boulanger, M.D., Sherobeen, R., Lataste, A., Nivet, H., Lebranchu, Y.: Posttransplant Anti-HLA Antibodies: Risk Factor for Chronic Rejection  
Transplant-Proc. 27: 2478-2479 (1995)
131. Barr, M.L., Cohen, D.J., Benvenisty, A.I., Hardy, M., Reemtsma, K., Rose, E.A., Marboe, C.C., D'Agati, V., Suciu-Foca, N., Reed, E.: Effect of Anti-HLA Antibodies on the Long-Term Survival of Heart and Kidney Allografts  
Transplant-Proc. 25: 262-264 (1993)
132. Kerman, R.H., Susskind, B., Kerman, D.H., Lam, M., Gerolami, K., Williams, J., Kalish, R., Campbell, M., Katz, S.M., Van Buren, C.T., Kahan, B.D.: Anti-HLA Antibodies Detected in Posttransplant Renal Allograft Recipient Sera Correlate with Chronic Rejection  
Transplant-Proc. 29: 1515-1516 (1997)
133. Deka, R., Panigrahi, A., Aggarwal, S.K., Guleria, S., Dash, S.C., Mehta, S.N., Pandey, R.M., Mehra, N.K.: Influence of Pretransplant Panel Reactive Antibodies on the Posttransplant Sensitization Status  
Transplant-Proc. 34: 3082-3083 (2002)
134. Lobo, P.I., Spencer, C., Douglas, M.T., Stevenson, W.C., Pruett, T.L.: The Lack of Long-Term Detrimental Effects on Liver Allografts Caused by Donor-Specific Anti-HLA Antibodies  
Transplantation 55: 1063-1066 (1993)
135. Groth, J., Knijnenburg, C., Kaden, J., Strobelt, V., May, G.: Serologische Untersuchungen an Patienten mit frühem Transplantatversagen  
Z Urol Nephrol 79: 405-409 (1986)

136. Leverenz, S., Krause, I.K., Schönemann, C., Schirmer, R., Strobelt, V., May, G.:  
Bewertung der HLA-Kompatibilität bei Nierentransplantation unter  
Berücksichtigung des Auftretens lymphozytotoxischer HLA-Antikörper nach  
Bluttransfusionen und Transplantationen  
Tx Med 8: 54-66 (1996)
137. Lamm, L.U., Graugaard, B., Kissmeyer, F.: Kidney Transplantation in Highly  
Sensitized Patients  
Transplant-Proc. 18: 18-19 (1986)
138. Ogura, K., Terasaki, P.I., Johnson, C., Mendez, R., Rosenthal, J.T., Ettenger, R.,  
Martin, D.C., Dainko, E., Cohen, L., Mackett, T., Berne, T., Barba, L.,  
Liebermann, E.: The Significance of a Positive Flow Cytometry Crossmatch Test  
in primary Kidney Transplantation  
Transplantation 56: 294-298 (1993)
139. Terasaki, P.I., Takemoto, S., Park, M.S., Clark, B.: Landsteiner Award. HLA  
epitope matching  
Transfusion 32: 775-786 (1992)
140. Martin, S., Conolly, J., Jos, V.: Importance of HLA Matching in Highly Sensitised  
Renal Transplant Recipients with High Transplant Survival Rates  
Transplant-Proc. 25: 265-266 (1993)
141. Ghobrial, I.I., Morris, A.G., Booth, L.J.: Clinical significance of in vitro donor-  
specific hyporesponsiveness in renal allograft recipients as demonstrated by the  
MLR  
Transpl Int 7: 420-427 (1994)
142. Reinsmoen, N.L., Hertz, M.I., Kubo, S., Bolman, R.M., Matas, A.J.: Immun  
Factors Correlating with Improved Long-Term Graft Outcome in Kidney, Lung,  
and Heart Transplants  
Transplant-Proc. 25: 3277-3278 (1993)
143. Reinsmoen, N.L., Matas, A.J.: Evidence that improved Late Renal Transplant  
Outcome Correlates with the Development of In Vitro Donor Antigen-Specific  
Hyporeactivity  
Transplantation 55: 1017-1023 (1993)

144. Kerman, R.H., Katz, S.M., Schoenberg, L., Baraket, O., Van Buren, C.T., Kahan, B.D.: Ten-Year Follow-Up of Mixed Lymphocyte Reaction-Hyporesponsive Living Related Cyclosporine Monotherapy-Treated Renal Allograft Recipients  
Transplant-Proc. 29: 198-199 (1997)
145. Knoop, M., Neumann, U., Neuhaus, P.: Immunologische Toleranz nach experimenteller Lebertransplantation  
Langenbecks Arch Chir 380: 281-287 (1995)
146. Lantz, O., Alard, P., Ben Aribia, M.H., Chavanel, G., Fries, D., Senik, A., Charpentier, B.: Persistence of Donor-Specific IL-2-Secreting Cells and Cytotoxic T Lymphocyte Precursors in Human Kidney Transplant Recipients Evidenced by Limiting Dilution Analysis  
J-Immunol. 144: 3748-3755 (1990)
147. Yang, L., DuTemple, B., Khan, Q., Zhang, L.: Mechanisms of Long-Term Donor-Specific Allograft Survival Induced by Pretransplant Infusion of Lymphocytes  
Blood 91: 324-330 (1998)
148. Kerman, R.H., Susskind, B., Katz, S.M., Van Buren, C.T., Kahan, B.D.: Postrenal Transplant MLR Hypo-Responders Have Fewer Rejections and Better Graft Survival Than MLR Hyper-Responders  
Transplant-Proc. 29: 1410-1411 (1997)
149. Propper, D.J., Stewart, K.N., Catto, G.R.D., MacLeod, A.M., Power, D.A.: Relative Effects of Major and Minor Histocompatibility Locus Antigens on the Generation of Suppressor Activity by Blood Transfusions  
Transplant-Proc. 23: 437-440 (1991)
150. Kahan, B.D., Kerman, R.H., Van Buren, C.T., Flechner, S.M., Golden, D.L., Lewis, R.M.: Clinical Outcome in 36 Patients after at least One up to 5 Years of Steroid Withdrawal Based upon Specific Mixed Lymphocyte Reaction Hyporesponsiveness Toward the Living Related Donor  
Transplant-Proc. 21: 1579-1580 (1989)

## **Erklärung an Eides Statt**

Ich erkläre hiermit, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe Dritter verfaßt habe, und daß die Arbeit auch in Teilen keine Kopie anderer Arbeiten darstellt und die benutzten Hilfsmittel sowie die Literatur vollständig angegeben sind.

## Lebenslauf

1980 – 1990	Besuch der Grundschule
1990 – 1994	Besuch des Gymnasiums
1994 – 1995	Zivildienst
1995 – 2001	Studium der Humanmedizin an der Humboldt-Universität in Berlin
2002 – 2003	Arzt im Praktikum
Seit 2004	Arzt in Weiterbildung

## **Danksagung**

Hiermit möchte ich mich bei Herrn PD Dr.sc.med G. May bedanken für die Möglichkeit zur Bearbeitung der Thematik, die umsichtige und fürsorgliche Betreuung und die guten Hinweise, die zum Gelingen der Arbeit beitrugen.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dr.rer.nat. C. Schönemann, die mir die Möglichkeit gab, das von ihr geleitete HLA-Labor zu nutzen. Stets freundlich und hilfsbereit stand sie mir zur Seite und leitete mit kritischen Hinweisen bei der Datenwertung die Entstehung dieser Arbeit.

Jederzeit zur Hilfe bereit zeigten sich auch die MT-Assistentinnen, denen ich ebenfalls danken möchte.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern und meiner Familie, die mir die nötige Freizeit einräumten und mir mit kritischen Fragen und tatkräftiger Hilfe immer zur Seite standen.